

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE  
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL  
APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

ISHIDA, Takashi  
A. Aoki, Ishida & Associates  
Toranomon 37 Mori Building  
5-1, Toranomon 3-chome  
Minato-ku  
Tokyo 105-8423  
JAPON



205

Date of mailing (day/month/year) 30 September 1999 (30.09.99)		IMPORTANT NOTICE	
Applicant's or agent's file reference G830-PCT			
International application No. PCT/JP99/01422	International filing date (day/month/year) 19 March 1999 (19.03.99)	Priority date (day/month/year) 20 March 1998 (20.03.98)	
Applicant SUNTORY LIMITED et al			

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this Notice:  
AU,CN,EP,JP,KR,US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present Notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:  
CA,HU

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this Notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 30 September 1999 (30.09.99) under No. WO 99/48491

## REMINDER REGARDING CHAPTER II (Article 31(2)(a) and Rule 54.2)

If the applicant wishes to postpone entry into the national phase until 30 months (or later in some Offices) from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed with the competent International Preliminary Examining Authority before the expiration of 19 months from the priority date.

It is the applicant's sole responsibility to monitor the 19-month time limit.

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

## REMINDER REGARDING ENTRY INTO THE NATIONAL PHASE (Article 22 or 39(1))

If the applicant wishes to proceed with the international application in the national phase, he must, within 20 months or 30 months, or later in some Offices, perform the acts referred to therein before each designated or elected Office.

For further important information on the time limits and acts to be performed for entering the national phase, see the Annex to Form PCT/IB/301 (Notification of Receipt of Record Copy) and Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer J. Zahra
Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Telephone No. (41-22) 338.83.38

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

PCT

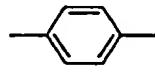
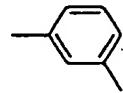
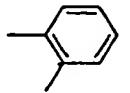
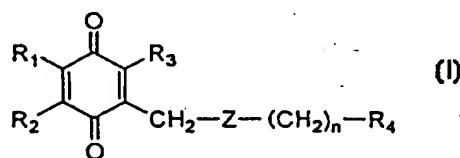
世界知的所有権機関  
国際事務局  
特許協力条約に基づいて公開された国際出願



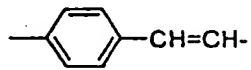
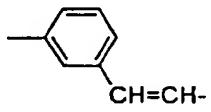
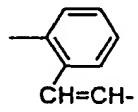
(51) 国際特許分類6 A61K 31/12, 31/165, 31/19, 31/245, 31/335, 31/36, 31/40, 31/44, 31/445, 31/495, 31/535, 31/54, 31/55, C07C 66/00, 235/78, C07D 207/04, 211/16, 211/22, 211/32, 211/42, 211/46, 211/52, 211/58, 211/60, 211/62, 211/70, 211/74, 213/40, 213/75, 215/08, 217/06, 223/10, 265/30, 295/18, 317/66, 319/18		A1	(11) 国際公開番号 WO99/48491
			(43) 国際公開日 1999年9月30日(30.09.99)
(21) 国際出願番号 PCT/JP99/01422	(22) 国際出願日 1999年3月19日(19.03.99)		(81) 指定国 AU, CA, CN, HU, JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)
(30) 優先権データ 特願平10/92431	1998年3月20日(20.03.98)	JP	添付公開書類 国際調査報告書
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) サントリー株式会社(SUNTORY LIMITED)[JP/JP] 〒530-8203 大阪府大阪市北区堂島浜2丁目1番40号 Osaka, (JP)	(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 布川陽一(NUNOKAWA, Yoichi)[JP/JP] 〒560-0045 大阪府豊中市刀根山3-6-1-403 Osaka, (JP) 鈴木賢治(SUZUKI, Kenji)[JP/JP] 〒538-0042 大阪府大阪市鶴見区今津中2-5-2-305 Osaka, (JP) 齊藤雅之(SAITOH, Masayuki)[JP/JP] 〒567-0827 大阪府茨木市稻葉町18-7-301 Osaka, (JP)		(74) 代理人 石田 敬, 外(ISHIDA, Takashi et al.) 〒105-8423 東京都港区虎ノ門三丁目5番1号 虎ノ門37森ビル 青和特許法律事務所 Tokyo, (JP)

(54) Title: NF-κB INHIBITORS CONTAINING AS THE ACTIVE INGREDIENT PHENYLMETHYL BENZOQUINONE

(54) 発明の名称 フェニルメチルベンゾキノンを有効成分とするNF-κB阻害剤



(1)



(57) Abstract

NF-κB inhibitors containing as the active ingredient benzoquinone derivatives represented by general formula (I), hydroquinone compounds thereof or salts of the same, wherein R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> and R<sub>3</sub> independently represent each H, C<sub>1-5</sub> alkyl or C<sub>1-5</sub> alkoxy; R<sub>4</sub> represents H, hydroxy-methyl, alkyl or optionally esterified or amidated carboxy; Z is represented by formula (A); and n is from 0 to 6.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/01422

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>6</sup> A61K31/12, 31/165, 31/19, 31/245, 31/335, 31/36, 31/40, 31/44, 31/445, 31/495, 31/535, 31/54, 31/55, C07C66/00, 235/78,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>6</sup> A61K31/12, 31/165, 31/19, 31/245, 31/335, 31/36, 31/40, 31/44, 31/445, 31/495, 31/535, 31/54, 31/55, C07C66/00, 235/78,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), MEDLINE (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO, 98/12313, A (Suntory Limited), 26 March, 1998 (26. 03. 98), especially, Claims & EP, 864648, A1	14, 15, 29, 30-37
Y/ A	SUZUKI, Kenji, et al., "2-Arylmethyl-1,4-benzoquinones. II. Novel inhibitors of platelet aggregation: synthesis and pharmacological evaluation." Chem. Pharm. Bull., 1997, Vol. 45, No. 4, pages 668 to 674	15, 30-37/ 1-14, 16-29
Y/ A	SUZUKI, Kenji, et al., "2-Arylmethyl-1,4-benzoquinones. I. Novel inhibitors of platelet aggregation: synthesis and pharmacological evaluation." Chem. Pharm. Bull., 1996, Vol. 44 No. 1, pages 139 to 144	15, 30-37/ 1-14, 16-29
Y/ A	JP, 4-226937, A (Suntory Ltd.), 17 August, 1992 (17. 08. 92), Full text (Family: none)	15, 30-37/ 1-14, 16-29

Further documents are listed in the continuation of Box C.  See patent family annex.

"A"	Special categories of cited documents: document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E"	earlier document but published on or after the international filing date	"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&"	document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		

Date of the actual completion of the international search  
3 June, 1999 (03. 06. 99)

Date of mailing of the international search report  
15 June, 1999 (15. 06. 99)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/01422

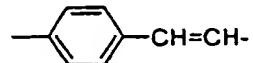
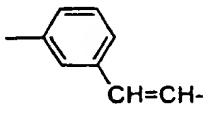
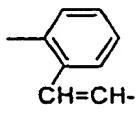
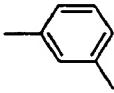
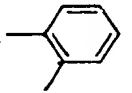
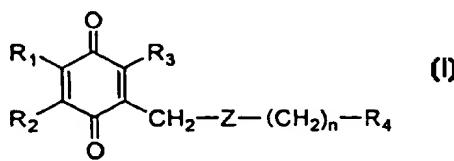
## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y/ A	JP, 62-286949, A (Suntory Ltd.), 12 December, 1981 (12. 12. 87), Full text (Family: none)	15, 30-37/ 1-14, 16-29

(51) 国際特許分類6 A61K 31/12, 31/165, 31/19, 31/245, 31/335, 31/36, 31/40, 31/44, 31/445, 31/495, 31/535, 31/54, 31/55, C07C 66/00, 235/78, C07D 207/04, 211/16, 211/22, 211/32, 211/42, 211/46, 211/52, 211/58, 211/60, 211/62, 211/70, 211/74, 213/40, 213/75, 215/08, 217/06, 223/10, 265/30, 295/18, 317/66, 319/18		A1	(11) 国際公開番号  (43) 国際公開日	WO99/48491 1999年9月30日(30.09.99)
(21) 国際出願番号  (22) 国際出願日  (30) 優先権データ 特願平10/92431			PCT/JP99/01422 1999年3月19日(19.03.99) 1998年3月20日(20.03.98)	AU, CA, CN, HU, JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)  添付公開書類 国際調査報告書
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) サントリー株式会社(SUNTORY LIMITED)[JP/JP] 〒530-8203 大阪府大阪市北区堂島浜2丁目1番40号 Osaka, (JP)		(72) 発明者 ; および (75) 発明者／出願人 (米国についてのみ) 布川陽一(NUNOKAWA, Yoichi)[JP/JP] 〒560-0045 大阪府豊中市刀根山3-6-1-403 Osaka, (JP) 鈴木賢治(SUZUKI, Kenji)[JP/JP] 〒538-0042 大阪府大阪市鶴見区今津中2-5-2-305 Osaka, (JP) 齊藤雅之(SAITOH, Masayuki)[JP/JP] 〒567-0827 大阪府茨木市稻葉町18-7-301 Osaka, (JP)		
(74) 代理人 石田 敬, 外(ISSHIDA, Takashi et al.) 〒105-8423 東京都港区虎ノ門三丁目5番1号 虎ノ門37森ビル 青和特許法律事務所 Tokyo, (JP)				

**(54) Title: NF-κB INHIBITORS CONTAINING AS THE ACTIVE INGREDIENT PHENYLMETHYL BENZOQUINONE**

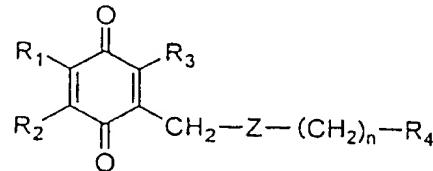
(54)発明の名称 フェニルメチルベンゾキノンを有効成分とするNF-κB阻害剤



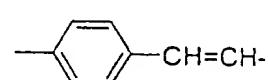
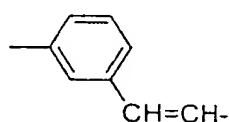
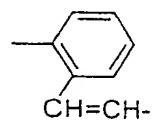
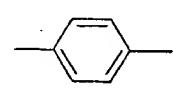
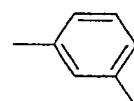
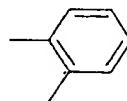
**(57) Abstract**

NF- $\kappa$ B inhibitors containing as the active ingredient benzoquinone derivatives represented by general formula (I), hydroquinone compounds thereof or salts of the same, wherein  $R_1$ ,  $R_2$  and  $R_3$  independently represent each H,  $C_{1-5}$  alkyl or  $C_{1-5}$  alkoxy;  $R_4$  represents H, hydroxy-methyl, alkyl or optionally esterified or amidated carboxy; Z is represented by formula (A); and n is from 0 to 6.

一般式 (I) (式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> は各々独立に、H、炭素数 1 ~ 5 のアルキルまたは炭素数 1 ~ 5 のアルコキシ；R<sub>4</sub> は H、ヒドロキシメチル、アルキル、またはエステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル；Z は式 (A) で示され；n は 0 ~ 6) で表わされるベンゾキノン誘導体もしくはそのヒドロキノン体またはその塩を有効成分とする、NF- $\kappa$ B に対する阻害剤。



(I)



PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	DM ドミニカ	KZ カザフスタン	RU ロシア
AL アルバニア	EE エストニア	LC セントルシア	SD スーダン
AM アルメニア	ES スペイン	LI リヒテンシュタイン	SE スウェーデン
AT オーストリア	FI フィンランド	LK スリ・ランカ	SG シンガポール
AU オーストラリア	FR フランス	LR リベリア	SI スロヴェニア
AZ アゼルバイジャン	GA ガボン	LS レソト	SK スロヴァキア
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB 英国	LT リトアニア	SL シエラ・レオネ
BB バルバドス	GD グレナダ	LU ルクセンブルグ	SN セネガル
BE ベルギー	GE グルジア	LV ラトヴィア	SZ スウェーデン
BF ブルガニア・ファソ	GH ガーナ	MA モロッコ	TD チャード
BG ブルガリア	GM ガンビア	MC モナコ	TG トーゴー
BJ ベナン	GN ギニア	MD モルドバ	TJ タジキスタン
BR ブラジル	GW ギニア・ビサオ	MG マダガスカル	TZ タンザニア
BY ベラルーシ	GR ギリシャ	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TM トルクメニスタン
CA カナダ	HR クロアチア	共和国	TR トルコ
CF 中央アフリカ	HU ハンガリー	ML マリ	TT トリニダッド・トバゴ
CG コンゴー	ID インドネシア	MN モンゴル	UA ウクライナ
CH スイス	IE アイルランド	MR モーリタニア	UG ウガンダ
CI コートジボアール	IL イスラエル	MW マラウイ	US 米国
CM カメルーン	IN インド	MX メキシコ	UZ ウズベキスタン
CN 中国	IS アイスランド	NE ニジエール	VN ヴィエトナム
CR コスタ・リカ	IT イタリア	NL オランダ	YU ユーロボスラビア
CU キューバ	JP 日本	NO ノールウェー	ZA 南アフリカ共和国
CY キプロス	KE ケニア	NZ ニュージーランド	ZW ジンバブエ
CZ チェコ	KG キルギスタン	PL ポーランド	
DE ドイツ	KP 北朝鮮	PT ポルトガル	
DK デンマーク	KR 韓国	RO ルーマニア	

## フェニルメチルベンゾキノンを有効成分とする NF- $\kappa$ B 阻害剤

### 発明の分野

本発明は、NF- $\kappa$ B 阻害剤に関し、さらに詳細には、ベンゾキノン誘導体もしくはそのヒドロキノン体またはその薬理学的に許容し得る塩を有効成分とする NF- $\kappa$ B の活性化に起因する疾患の予防または治療薬に関する。

### 背景技術

一酸化窒素 (NO) は、NO 合成酵素 (NOS) によって L-アルギニンを基質として生合成されるが、NOS は、現在 3 種類のアイソザイム (脳型 (bNOS) 、血管内皮型 (eNOS) 、誘導型 (iNOS) ) の存在が確認されている (Moncada, S. and Higgs, A. (1993) *N Engl J Med* 329, 2002-2012) 。iNOS は、マクロファージや血管平滑筋細胞、肝細胞、軟骨細胞、神経謬細胞などにエンドトキシンやサイトカインを作用させることにより、転写が活性化され、その発現が認められるようになる (Forstermann, U., Gath, I., Schwarz, P., Closs, E. I. and Kleinert, H. (1995) *Biochem Pharmacol* 50, 1321-1332) 。

iNOS は、種を越えて炎症状態によって誘導されることが報告されており、その酵素活性及び発現の抑制は症状緩和に効果があることが示されている (Cattell, V. and Jansen, A. (1995) *Histochemistry* 27, 777-784, Nussler, A. K. and Billiar, T. R. (1993) *J Leukoc Biol* 54, 171-178) 。

心筋炎、脳梗塞、関節炎、敗血症、多発性硬化症、全身性エリテ

マトーデス、インシュリン依存型糖尿病発症のモデル動物に対して、アルギニン誘導体もしくはアミノグアニジンが薬理効果を示したことが報告されている (Moncada, S. and Higgs, E. A. (1995) *Faseb J* 9, 1319-1330)。また、NOS阻害剤であるL-N-モノメチルアルギニンは、高用量では毒性が強いが、敗血症における低血圧を改善するだけでなく、延命に対しても著効が認められ、臨床試験が行なわれている (Moncada, S. and Higgs, E. A. (1995) *Faseb J* 9, 1319-1330)。

また、iNOSのノックアウトマウスを用いた実験では、敗血症やカラゲニンで誘発した炎症に対する抵抗性が示されており、iNOSが発現することはこれらの病態の原因であることが明らかとなっている (Wei, X.Q., Charles, I.G., Smith, A., Ure, J., Feng, G.J., Huang, F.P., Xu, D., Muller, W., Moncada, S. and Lieuw, F.Y. (1995) *Nature* 375, 408-411)。

この様に、iNOS発現誘導が原因となって產生される過剰なNOは、正常細胞に傷害を与え、種々の病態を引き起こすと考えられる。一方、eNOSやbNOSと称される構成的に存在するNOS(cNOS)は、血圧の上昇を抑制し、維持するために必要である。そのためcNOSの活性を阻害せず、iNOSに特異的な阻害剤が求められているが、アイソザイムの酵素活性を制御する蛋白質の一次構造上の領域がそれぞれ酷似しているため、NOS阻害剤は特異性の点で十分なものは見いだされていないのが現状である (Ogden, J.E. and Moore, P.K. (1995) *Trends Biotechnol* 13, 70-78, Manning, R., Jr., Hu, L., Mizelle, H.L., Montani, J.P. and Norton, M.W. (1993) *Hypertension* 22, 40-48)。

酵素阻害薬として、主としてL-アルギニン(およびアミノ酸)誘導体が開発されているが、アイソザイム特異性が乏しいものが多

い。アミノグアニジンやアミジン誘導体は、効力が弱いながら比較的 i N O S 特異的な阻害活性を有することが報告されている (Southan, G. J. and Szabo, C. (1996) *Biochem Pharmacol* 51, 383-394) が、未だ十分な特異性を有する薬剤は見い出されていない。

一方、T N F -  $\alpha$  は、マクロファージをはじめとする種々の細胞から產生されるサイトカインの一種で、炎症の重要なメディエーターとして考えられている (Vassalli, P. (1992) *Annu Rev Immunol* 10, 411-452)。T N F -  $\alpha$  の過剰產生は正常な細胞に傷害を与え、種々の病態を引き起こすことが明らかになってきている (Muto, Y., Nouri-Aria, K. T., Meager, A., Alexander, G. J., Eddleston, A. L. and Williams, R. (1988) *Lancet* 2, 72-74, Sharief, M. K. and Hentges, R. (1991) *N Engl J Med* 325, 467-472)。

例えば、慢性関節リウマチにおいては、患者関節髄液中や、血中で T N F -  $\alpha$  の增加が認められている (Tetta, C., Camussi, G., Modena, V., Di Vittorio, C. and Baglioni, C. (1990) *Ann Rheum Dis* 49, 665-667, Venn, G., Nietfeld, J. J., Duits, A. J., Brennan, F. M., Arner, E., Covington, M., Billingham, M. E. and Hardingham, T. E. (1993) *Arthritis Rheum* 36, 819-826)。また、T N F -  $\alpha$  に対する抗体は臨床試験において有効性が示されている (Elliott, M. J., Maini, R. N., Feldmann, M., Long-Fox, A., Charles, P., Bijl, H. and Woody, J. N. (1994) *Lancet* 344, 1125-1127, Elliott, M. J., Maini, R. N., Feldmann, M., Kalden, J. R., Antoni, C., Smolen, J. S., Leeb, B., Breedveld, F. C., Macfarlane, J. D., Bijl, H. and et, al. (1994) *Lancet* 344, 1105-1110, Rankin, E. C., Choy, E. H., Kassimos, D., Kingsley, G. H., Sowth, A. M., Isenberg, D. A. and Panayi, G. S. (1995) *Br J Rheumatol* 34, 334-342)。

さらに、敗血症や炎症性腸疾患においても TNF- $\alpha$  の関与が指摘されており、抗 TNF- $\alpha$  抗体のこれらの疾患に対する改善効果が認められている (Vincent, J. L., Bakker, J., Marecaux, G., Schandene, L., Kahn, R. J. and Dupont, E. (1992) Chest 101, 810-815, Hinshaw, L. B., Tekamp-Olson, P., Chang, A. C., Lee, P. A., Taylor, F., Jr., Murray, C. K., Peer, G. T., Emerson, T., Jr., Passey, R. B. and Kuo, G. C. (1990) Circ Shock 30, 279-292)。

これらの知見から、過剰な TNF- $\alpha$  の產生は種々の炎症を引き起こし、また増悪させることが明らかであり、TNF- $\alpha$  の產生抑制薬の開発が望まれている (Nyman, U., Mussener, A., Larsson, E., Lorentzen, J. and Klareskog, L. (1997) Clin Exp Immunol 108, 415-419)。

この様に iNOS や TNF- $\alpha$  は、様々な炎症の原因の一つであることは認識されている。しかしながら、それ以外の多くのメディエーターについても、炎症の原因であることが明らかにされており、疾患の原因を一つのメディエーターに特定できないことが、治療薬の開発を困難にしている。このような現状において、特定のタンパク質の発現だけを抑制するのではなく、炎症の原因として関与するタンパク質の產生や発現を広く阻害できる低分子化合物が望まれている。

NF- $\kappa$ B は、遺伝子発現の調節を行うタンパク質であって、いわゆる転写因子の一つである。正常細胞をインターロイキン-1 (IL-1) や TNF- $\alpha$  といった炎症性サイトカインやリポ多糖、または紫外線などで刺激すると NF- $\kappa$ B は、活性化されて、細胞質から核内へ移行し、ゲノム DNA 上の特異塩基配列に結合し、種々の遺伝子の発現に関与するようになる (Blackwell, T. S. and Ch

ristman, J. W. (1997) Am J Respir Cell Mol Biol 17, 3-9)。

i N O S および T N F -  $\alpha$  をコードする遺伝子は、全く異なる遺伝子であるが、そのゲノム遺伝子の発現調節領域に N F -  $\kappa$  B が結合する領域が認められ、 N F -  $\kappa$  B の活性化がそれらタンパク質の発現に共通して重要であることが明らかになっている (Jongeneel, C. V. (1994) Prog Clin Biol Res 388, 367-381, Xie, Q. W., Kas hiwabara, Y. and Nathan, C. (1994) J Biol Chem 269, 4705-4708, Nunokawa, Y., Oikawa, S. and Tanaka, S. (1996) Biochem Bio phys Res Commun 223, 347-352)。

N F -  $\kappa$  B によって発現調節を受けている遺伝子は、 i N O S や T N F -  $\alpha$  にとどまらず、 I L - 1, I L - 6, I L - 8 などの炎症性サイトカインや、 I C A M - 1, V C A M - 1, E L A M - 1 などの細胞接着因子などの免疫炎症反応に関与するものにも多く認められている (Collins, T., Read, M. A., Neish, A. S., Whitley, M. Z., Thanos, D. and Maniatis, T. (1995) Faseb J 9, 899-909)。さらに、炎症性サイトカインは、レセプターに結合すると種々の経路によって、 N F -  $\kappa$  B を活性化するシグナルを伝達していくことが知られており、このことが炎症を一層悪化させる原因とも考えられている。このように、炎症において N F -  $\kappa$  B の活性化は、疾病の原因および増悪因子として理解されている (Baeuerle, P. A. and Baichwal, V. R. (1997) Adv Immunol 65, 111-137)。

また、 H I V, H T L V - 1, C M V、アデノウイルスなどは宿主細胞における N F -  $\kappa$  B を活性化することが近年報告されている (Dezube, B. J., Pardee, A. B., Beckett, L. A., Ahlers, C. M., E cto, L., Allen-Ryan, J., Anisowicz, A., Sager, R. and Crum paker, C. S. (1992) J Acquir Immune Defic Syndr 5, 1099-1104, Nabel, G. and Baltimore, D. (1987) Nature 326, 711-713, Faze

ly, F., Dezube, B.J., Allen-Ryan, J., Pardee, A.B. and Ruprecht, R.M. (1991) *Blood* 77, 1653-1656, Munoz, E. and Israel, A. (1995) *Immunobiology* 193, 128-136)。NF- $\kappa$ Bの活性化によってその転写が活性化され、ウイルスの増殖と感染が進行する。

したがって、NF- $\kappa$ Bの活性化を阻害することにより、これらの炎症性サイトカインや接着分子遺伝子およびウイルスの発現誘導を、一網打尽に抑制することが可能であり、NF- $\kappa$ B阻害物質は、NF- $\kappa$ Bの活性化が直接または間接的に原因となる疾患、特に種々の炎症性疾患、自己免疫性疾患の治療薬、免疫抑制剤、ウイルス性疾患の治療薬として有望である。

現在、慢性疾患の治療薬として、グルココルチコイドなどのステロイドホルモンや非ステロイド剤のアスピリン製剤などが使用されている。しかしながら、グルココルチコイドは感染症の憎悪、消化性潰瘍の発生、中枢作用などの重篤な副作用が現れることが知られており、長期投与ができないという問題がある。また、非ステロイド剤はプロスタグランジンなどの産生を抑制するが、根本治療とはならず、消化性潰瘍の発生や中枢作用などの副作用が現れることが知られている。

近年、これらの抗炎症薬が高用量でNF- $\kappa$ Bの活性化を抑制することも報告されている (Auphan, N., DiDonato, J.A., Rosette, C., Helmburg, A. and Karin, M. (1995) *Science* 270, 286-290, Shackelford, R.E., Alford, P.B., Xue, Y., Thai, S.F., Adams, D.O. and Pizzo, S. (1997) *Mol Pharmacol* 52, 421-429, Bitko, V., Velazquez, A., Yang, L., Yang, Y.C. and Barik, S. (1997) *Virology* 232, 369-378)。しかしながら、これらの化合物は、多岐にわたる薬理作用のために副作用を有しており、より安全性の高い新しいメカニズムに基づく薬剤の開発が望まれている。

また、TNF- $\alpha$ の作用を阻害する方法には、TNF- $\alpha$ に特異的に結合する抗体や、TNF受容体タンパク質を利用する考えられるが、いずれも高分子タンパク質であり、経口投与に適していない。

なお、フェニルメチルベンゾキノン誘導体は、低用量でアノキシア実験動物に対して脳機能改善作用を示し、脳内器質性障害および精神機能障害の改善、治療薬としての有効性が示されている (Suzuki, K., Tatsuoka, T., Murakami, T., Ishihara, T., Aisaka, K., Inoue, T., Ogino, R., Kuroki, M., Miyazaki, T., Satoh, F., Miyano, S. and Sumoto, K. (1996) Chem Pharm Bull 44, 139-144)。しかしながら、これまでに炎症メディエーターの產生に対する作用及びNF- $\kappa$ Bの活性化に対する作用は知られていなかった。

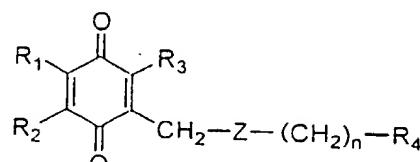
### 発明の開示

本発明は、NF- $\kappa$ Bの活性化を抑制阻害することによって、NF- $\kappa$ Bの活性化に起因する疾患、例えば種々の炎症メディエーターの過剰產生やウイルスの増殖に起因する疾病に対する予防および治療薬を提供するものである。より具体的にはNOやTNF- $\alpha$ の過剰產生が発症原因として考えられる疾患、例えば敗血症ショック、変形性関節症、慢性関節リウマチ、悪液質、多臓器不全、炎症性腸疾患、マラリア、後天性免疫不全症候群、ヒトT細胞白血病、髄膜炎、肝炎、II型糖尿病、多発性硬化症、ベーチェット病、全身性紅斑性狼瘡、全身性エリテマトーデス、虚血性心疾患、アルツハイマー病などの治療および予防薬を提供するものである。

発明者らは、NF- $\kappa$ Bの活性化を阻害する物質について鋭意研究を重ねた結果、一般式(1)で表されるベンゾキノン誘導体もしくはそのヒドロキノン体またはその薬理学的に許容し得る塩が強力

に N N F -  $\kappa$  B が活性化されるのを抑制の活性化を阻害することを見い出し、さらに、これらが N O および T N F -  $\alpha$  の产生を遺伝子レベルで抑制するとの知見を得て本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、次の一般式 (I) :



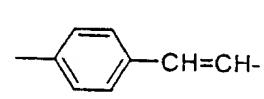
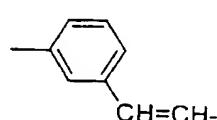
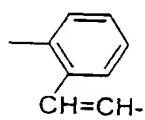
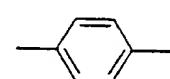
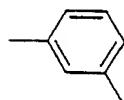
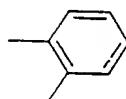
(I)

(式中、

$\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$  および  $\text{R}_3$  は各々独立に、水素原子、炭素数 1 ~ 5 のアルキル基または炭素数 1 ~ 5 のアルコキシ基であり；

$\text{R}_4$  は水素原子、ヒドロキシメチル基、アルキル基、またはエステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基であり；

$\text{Z}$  は、



であり；

$n$  は 0 ~ 6 の整数を示す)

で表わされるベンゾキノン誘導体もしくはそのヒドロキノン体またはその薬理学的に許容し得る塩を有効成分とする N F -  $\kappa$  B 阻害剤、およびこれらの炎症性疾患、自己免疫性疾患、ウイルス性疾患の予防または治療薬への使用に関し、これらは IL - 1, TNF -  $\alpha$ , IL - 2, IL - 6, IL - 8, iNOS、顆粒球コロニー刺激

因子、インターフェロン- $\beta$ 、ICAM-1、VCAM-1、ELAM-1、主要組織適合抗原系クラスI、主要組織適合抗原系クラスII、 $\beta$ 2-マイクログロブリン、免疫グロブリン軽鎖、血清アミロイドA、アンジオテンシノーゲン、補体B、補体C4、c-myc、HIV、HTLV-1、SV40、CMVおよびアデノウイルスからなる群より選ばれた1または2以上の物質の遺伝子の発現抑制剤として使用される。

また、一般式(1)で表されるベンゾキノン誘導体もしくはそのヒドロキノン体またはその薬理学的に許容し得る塩を有効成分とするNF- $\kappa$ Bの活性化に起因する疾患の予防または治療薬が提供される。

さらに、一般式(1)で表わされるベンゾキノン誘導体もしくはそのヒドロキノン体またはその薬理学的に許容し得る塩を有効成分とするTNF- $\alpha$ 産生抑制剤およびこれらの炎症性疾患、自己免疫性疾患、ウイルス性疾患の予防または治療薬への使用に関し、これらはIL-1、TNF- $\alpha$ 、IL-2、IL-6、IL-8、iNOS、顆粒球コロニー刺激因子、インターフェロン- $\beta$ 、ICAM-1、VCAM-1、ELAM-1、プラスミノーゲンアクティベーター阻害因子I、主要組織適合抗原系クラスI、主要組織適合抗原系クラスII、 $\beta$ 2-マイクログロブリン、免疫グロブリン軽鎖、血清アミロイドA、アンジオテンシノーゲン、補体B、補体C4、c-myc、HIV、HTLV-1、SV40、CMVおよびアデノウイルスからなる群より選ばれた1または2以上の物質の遺伝子の発現抑制剤として使用される。

また、一般式(I)で表わされるベンゾキノン誘導体もしくはそのヒドロキノン体またはその薬理学的に許容し得る塩を有効成分とするTNF- $\alpha$ 産生過剰に起因する疾患の予防または治療薬が提供

される。

さらにまた、一般式（I）で表わされるベンゾキノン誘導体もしくはそのヒドロキノン体またはその薬理学的に許容し得る塩が提供される。

#### 図面の簡単な説明

図1は、A549細胞をサイトカイン刺激したときの核抽出物のゲルシフトアッセイの結果を示す図である。レーン1；抽出物無し、レーン2及び3；サイトカイン刺激無し、レーン4及び5；IL-1 $\beta$  4時間刺激、レーン6及び7；CM 4時間刺激の場合を示す。レーン3、5及び7は20倍濃度のDIG-freeプローブを添加した。

図2は、ゲルシフトアッセイにより実施例4で得られた化合物がCM刺激後のNF- $\kappa$ Bの活性化を抑制していることを示す図である。

Lは、NF- $\kappa$ B結合配列を含む標識プローブと核抽出物との複合体を示し、Fは、Lと同じ条件で更に非標識プローブを標識プローブの100倍添加した場合の実験結果を示す。

図3は、A549/NF- $\kappa$ B LuciferaseをIL-1又はTNF- $\alpha$ で刺激した場合の実施例4で得られた化合物による影響を示す図である。実施例4で得られた化合物を添加し、1時間後にIL-1又はTNF- $\alpha$ で4時間刺激後のレポーター遺伝子の活性を測定した結果を示す。

図4は、マウスマクロファージ由来RAW264.7を用いてLPS刺激後のNOやTNF- $\alpha$ の産生に対する実施例4で得られた化合物による影響を示す図である。

実施例4で得られた化合物をLPS刺激1時間前に培養液中に添

加し、刺激 24 時間後の培養液中の N O レベル (A) 及び 4 時間後の培養液中の T N F -  $\alpha$  レベル (B) を測定した結果を示す。

図 5 は、 R A W 2 6 4 . 7 細胞における i N O S 及び T N F -  $\alpha$  の m R N A 量の変化を示した図である。

A は、 L P S 刺激 6 時間後の細胞内 i N O S m R N A レベル及び T N F -  $\alpha$  m R N A レベルを測定した結果を示す。

B は、実施例 4 で得られた化合物 (20  $\mu$  g / ml) を L P S 刺激 1 時間前に培養液中に添加し、刺激 6 時間後の細胞内 i N O S m R N A レベル及び T N F -  $\alpha$  m R N A レベルを測定した結果を示す。

図 6 は、化合物 1 (30 mg/kg) を起炎剤投与 2 時間前に腹腔内に投与し、起炎剤投与後の浮腫率の経時変化を示すグラフである。

図 7 は、化合物 1 (30 mg/kg) および化合物 2 (50 mg/kg) を起炎剤投与 2 時間前に腹腔内に投与し、起炎剤投与 2 時間後の浮腫抑制率を示すグラフである。

## 発明の実施の形態

本発明においてヒドロキノン体とは、本発明に係るベンゾキノン誘導体が触媒等により化学的にまたは酵素等により生化学的にベンゾキノン環の 1 位および / または 4 位のオキソが還元されてヒドロキシ基に変換されるか、または、生体内で還元されて変換されて、かつ、ベンゾキノン誘導体と同等の活性を有するものを意味する。

また、薬理学的に許容し得る塩としては、例えば、塩酸、硝酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸等の無機酸またはマレイン酸、フマル酸、酒石酸、乳酸、クエン酸、酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、アジピン酸、パルミチン酸、タンニン酸等の有機酸、リチウム、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、カルシウム

、マグネシウム等のアルカリ土類金属のような無機金属、リジン等の塩基性アミノ酸との塩、あるいはアンモニウム等の有機アミンとの塩をあげることができる。

式中、 $R_1$ 、 $R_2$  および  $R_3$  は各々独立に、水素原子、炭素数 1 ~ 5 のアルキル基または炭素数 1 ~ 5 のアルコキシ基を示し、アルキル基の好ましい例としてはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチルなど炭素数 1 ~ 5 の直鎖または分岐鎖の飽和脂肪族炭化水素基、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの飽和脂環式炭化水素基およびシクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルメチル等の飽和脂環式炭化水素-脂肪族炭化水素基などがあげられ、またアルコキシ基としてはこれらのオキシ基があげられる。好ましい例としては、 $R_1$  および  $R_2$  としては水素原子、メチル基またはメトキシ基があげられ、また、 $R_3$  として水素原子またはメチル基があげられる。

また、 $R_4$  は水素原子、ヒドロキシメチル基、アルキル基、またはエステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基を示し、アルキル基の好ましい例としては  $R_1$ 、 $R_2$  および  $R_3$  について前記したものがあげられ、また、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基の好ましい例としては、基-COO $R_5$ （式中、 $R_5$  は水素原子、置換されていてもよい炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、置換されていてもよいフェニル基または置換されていてもよい炭素数 7 ~ 11 のアラルキル基を示す）、基-CO $NR_6$ 、 $R_7$ （式中、 $R_6$  および  $R_7$  は各々独立に水素原子、置換されていてもよい炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、置換されていてもよい炭素数 9 ~ 11 の二環の不飽和または部分飽和の炭化水素環基、置換さ

れていてもよい複素環基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよい炭素数7～10のアラルキル基、またはヘテロアリール-炭素数1～3のアルキル基を示すか、あるいはR<sub>6</sub>。およびR<sub>7</sub>はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって、更に窒素原子、酸素原子、硫黄原子を含んでいてもよい異項環基を示す)または基-CO NR<sub>6</sub> R<sub>7</sub> (式中、R<sub>6</sub>およびR<sub>7</sub>はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって、置換されていてもよい、炭素原子および窒素原子以外に窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる1～3個のヘテロ原子を含んでいてもよい5～10員含窒素複素環基を示し、これらはその環上の炭素原子がケトン化、または硫黄原子がオキシド化されていてもよい)があげられる。

具体例として、R<sub>5</sub>の炭素数1～8のアルキル基としてはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、3-メチルブチル、ペンチル、1-エチルブチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、1,3-ジメチルブチルヘキシル、1-メチルヘキシル、3,3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、ヘキシル、ヘプチル、1-メチルヘプチルなどの炭素数1～8の直鎖または分岐鎖の飽和脂肪族炭化水素基、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどの飽和脂環式炭化水素基およびシクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロペンチルメチルなどの飽和脂環式炭化水素-脂肪族炭化水素基等があげられる。炭素数7～11のアラルキル基の具体例としてはベンジル、フェニチル、1-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル、1-ナフチルメチル、2-ナ

フチルメチル等があげられる。

上記のアルキル基、フェニル基およびアラルキル基は、その鎖上または環上に例えば、水酸基；アルデヒド基；カルボキシル基；カルバモイル基；アミノ基；ニトリル基；シアノ基；塩素原子、フッ素原子のようなハロゲン原子；メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基のような好ましくは炭素数1～6のアルキル基またはこれらのハロゲン化基もしくはヒドロキシ置換基およびアルコキシアルキル基；フェニル基、ナフチル基のような好ましくは炭素数6～10のアリール基またはこれらのハロゲン化基；ベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基の様な好ましくは炭素数7～11のアラルキル基；メトキシ基、エトキシ基、プロピルオキシ基、ブチルオキシ基のような好ましくは炭素数1～6のアルキルオキシ基；メチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基のような環状アセタール基；ベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基、3-フェニルプロピルオキシ基の様な好ましくは炭素数7～11のアラルキルオキシ基およびフェノキシ基；メチルカルボニル基、エチルカルボニル基、プロピルカルボニル基のような好ましくは炭素数2～6のアルキルカルボニル基；ベンゾイル基のような好ましくは炭素数7～11のアリールカルボニル基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、フロピルオキシカルボニル基、tert-ブチルオキシカルボニル基のような好ましくは炭素数2～6のアルキルオキシカルボニル基；ベンジルオキシカルボニル基、フェネチルオキシカルボニル基、3-フェニルプロピルオキシカルボニル基の様な好ましくは炭素数8～12のアラルキルオキシカルボニル基およびフェノキシカルボニル基；メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基のような好ましくは炭素数1～4のアルキル基や、ベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基の様な好ましくは

炭素数 7 ～ 11 のアラルキル基およびフェニル基、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基、プロピルカルボニル基のような好ましくは炭素数 2 ～ 6 のアルキルカルボニル基、ベンゾイル基のような好ましくは炭素数 7 ～ 11 のアリールカルボニル基等から選ばれた置換基の 1 個、あるいは同一または異なる 2 個の置換基の組み合わせで置換されたアミノ基；窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる 1 ～ 3 個のヘテロ原子を含有する 5 ～ 10 員单環または二環の不飽和、部分飽和または完全飽和の複素環、たとえば、ピロール、フラン、チオフェン、ピラン、インドール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾピラン、ピラゾール、イソキサゾール、イソチアゾール、インダゾール、ベンゾイソキサゾール、ベンゾイソチアゾール、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ベンズイミダゾール、ベンゾキサゾール、ベンゾチアゾール、ピリジン、キノリン、イソキノリン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、シノリン、フタラジン、キナゾリン、キノキサリンおよびこれらが部分的にあるいは完全に飽和している環の基；メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基のような好ましくは炭素数 1 ～ 4 のアルキル基や、ベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基の様な好ましくは炭素数 7 ～ 11 のアラルキル基およびフェニル基、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基、プロピルカルボニル基のような好ましくは炭素数 2 ～ 6 のアルキルカルボニル基、ベンゾイル基のような好ましくは炭素数 7 ～ 11 のアリールカルボニル基等から選ばれた置換基の 1 個、あるいは、同一又は異なる 2 個の置換基の組み合わせで置換されたアミノ基、又は窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれた 1 ～ 3 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5 ～ 8 員のヘテロ環、例えばピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン等の環状アミノ基を有するカル

バモイル基；等から選ばれた1～2個の置換基またはこれら置換基の組合せによる置換基で置換されていてもよい。

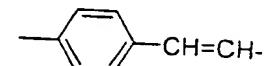
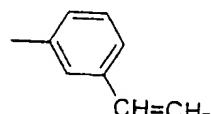
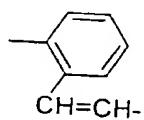
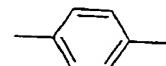
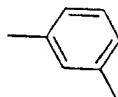
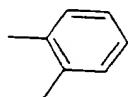
また、R<sub>6</sub>およびR<sub>7</sub>の置換されてもよい炭素数1～8のアルキル基、置換されてもよいフェニル基、置換されてもよい炭素数7～11のアラルキル基としてはR<sub>5</sub>について前記したものと同様のものがあげられる。また、炭素数9～11の二環の不飽和または部分飽和の炭化水素環基の炭化水素環の具体例としては、インデン、インダン、ナフタレン、1, 2-ジヒドロナフタレン、1, 2, 3, 4-ラトラヒドロナフタレン等があげられる。また、複素環基の複素環の具体例としては、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる1～3個のヘテロ原子を含有する5～10員单環または二環の不飽和、部分飽和または完全飽和の複素環、たとえば、ピロール、フラン、チオフェン、ピラン、インドール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾピラン、ピラゾール、イソキサゾール、イソチアゾール、インダゾール、ベンゾイソキサゾール、ベンゾイソチアゾール、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ベンズイミダゾール、ベンゾキサゾール、ベンゾチアゾール、ピリジン、キノリン、イソキノリン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、シノリン、フタラジン、キナゾリン、キノキサリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、デカヒドロキノリンなどのおよびこれらが部分的にあるいは完全に飽和している環等があげられる。ヘテロアリール-炭素数1～3のアルキル基としては例えば、2-ピリジルメチル基、3-ピリジルメチル基、4-ピリジルメチル基、2-ピリミジルメチル基、2-イミダゾリルメチル基、2-ピリジルエチル基、3-ピリジルエチル基、4-ピリジルエチル基、1-(2-ピリジル)エチル基、1-(3-ピリジル)エチル基、1-(4-ピリジル)エチル基な

どがあげられ、これらも  $R_s$  について前記したものと同様の置換基でその鎖上または環上で置換されていてもよい。

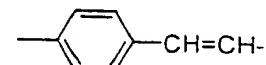
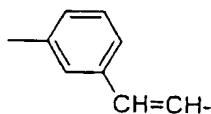
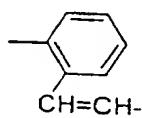
また、 $R_s$  および  $R_t$  のそれらが結合している窒素原子と一緒にになって、更に窒素原子、酸素原子、硫黄原子を含んでいてもよい異項環基または置換されていてもよい、炭素原子および窒素原子以外に窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる 1 ～ 3 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5 ～ 10 員含窒素複素環基の好ましい具体例としては、例えば、モルフォリノ、チオモルフォリノ、ピロリジノ、ピペリジノ、ホモピペリジノ、ピペラジノ、ホモピペラジノ等があげられる。

これらは、その鎖上または環上の炭素原子がケトン化、または硫黄原子がオキシド化されていてもよく、また鎖上もしくは環上の炭素原子もしくは窒素原子には  $R_s$  について前記したものと同様の置換基で置換されていてもよい。

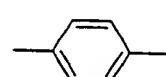
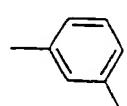
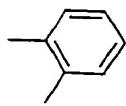
$Z$  は、



で示され、 $n$  は 0 ～ 6 の整数を示すが、好ましい例としては、 $Z$  が

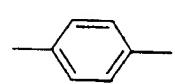
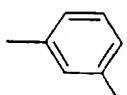
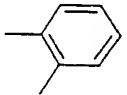


であり、 $n$  が 0 の整数である場合、また  $Z$  が、



であり、nが1、2または3の整数である場合があげられる。

特に好ましくは、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>がメチル基またはメトキシ基であり；R<sub>3</sub>がメチル基であり；R<sub>4</sub>がエステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基であり；Zが、



であり；nは1、2または3の整数である場合があげられる。

好ましい具体的化合物としては、下記の化合物があげられる。

N - [3 - [4 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] プロピオニル] モルフォリン、

N - [3 - [4 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] プロピオニル] チオモルフォリン、

N - [3 - [4 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] プロピオニル] チオモルフォリンS - オキシド、

N - [3 - [4 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] プロピオニル] チオモルフォリンS - ジオキシド、

N - [3 - [4 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] プロピオニル] ピペリジン、

N - [3 - [4 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] プロピオニル] ジメチルアミン、

N - [3 - [4 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 -

ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]イソブロピルアミン、

N-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]エタノールアミン、

N-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]ベンジルアミン、

N-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]フェネチルアミン、

N-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]アクリロイル]モルフオリン、

N-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]アクリロイル]チオモルフオリン、

N-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]アクリロイル]ピペリジン、

N-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]アクリロイル]ジメチルアミン、

N-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]アクリロイル]イソブロピルアミン、

N-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-

ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル)アクリロイル]エタノールアミン、

N-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル)アクリロイル]ベンジルアミン、

N-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル)アクリロイル]フェニルアミン、

3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオン酸、

3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]アクリル酸、

2,3-ジメトキシ-6-ベンジル-5-メチル-1,4-ベンゾキノン、

3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロパノール、

3-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオン酸エチルエステル、

3-[3-(3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]アクリル酸、

3-[3-(3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオン酸、

3-[3-(3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオン酸エチルエステル、

N-[3-[3-(3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]モルフォリン、

1 - [3 - [3 - (3, 5, 6 - トリメチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] プロピオニル] - 4 - メチルピペラジン、

4 - [3 - (3, 5, 6 - トリメチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] - n - 酪酸、

3 - [3 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] プロピオン酸、

3 - [4 - (3, 5, 6 - トリメチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] アクリル酸、

3 - [4 - (3, 5, 6 - トリメチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] アクリル酸エチルエステル、

3 - [4 - (3, 5, 6 - トリメチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] プロピオン酸、

4 - [4 - (3, 5, 6 - トリメチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] - n - 酪酸、

N - [3 - [3 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] プロピオニル] ピペリジン、

N - [3 - [3 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] プロピオニル] チオモルフォリン、

N - [3 - [3 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] プロピオニル] モルフォリン、

N - [3 - [3 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] プロピオニル] イソプロピルアミン、

3-[3-[5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンズキノン-2-イルメチル)フェニル]アクリル酸、

N-[3-[3-[5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンズキノン-2-イルメチル)フェニル]アクリロイル]ピペリジン、

N-[3-[3-[5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンズキノン-2-イルメチル)フェニル]アクリロイル]モルフォリン、

N-[3-[3-[5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンズキノン-2-イルメチル)フェニル]アクリロイル]イソプロピルアミン、

N-[3-[3-[5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンズキノン-2-イルメチル)フェニル]アクリロイル]チオモルフォリン、

N-[3-[4-(3, 5, 6-トリメチル-1, 4-ベンズキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]イソプロピルアミン、

N-[3-[4-(3, 5, 6-トリメチル-1, 4-ベンズキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]ピペリジン、

N-[3-[4-(3, 5, 6-トリメチル-1, 4-ベンズキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]モルフォリン、

N-[3-[3-(3, 5, 6-トリメチル-1, 4-ベンズキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]イソプロピルアミン、

N-[3-[3-(3, 5, 6-トリメチル-1, 4-ベンズキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]ピペリジン、

3-[2-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンズ

キノン-2-イルメチル)フェニル]アクリル酸、

N-[3-[2-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンズキノン-2-イルメチル)フェニル]アクリロイル]チオモルフォリン、

3-[2-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンズキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオン酸、

N-[3-[2-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンズキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]ピペリジン、

N-[3-[2-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンズキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]モルフォリン、

N-[3-[2-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンズキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]チオモルフォリン、

N-[3-[2-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンズキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]イソプロピルアミン、

N-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンズキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]-2-(メトキシメチル)ピロリジン、

N-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンズキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]イソニペコタミド、

N-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンズキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]-4-メチルピペリジン、

N - [ 3 - [ 4 - ( 5 , 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1 , 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル ) フェニル ] プロピオニル ] - 2 - メチルピペリジン、

N - [ 3 - [ 4 - ( 5 , 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1 , 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル ) フェニル ] プロピオニル ] - 3 - メチルピペリジン、

N - [ 3 - [ 4 - ( 5 , 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1 , 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル ) フェニル ] プロピオニル ] - 4 - メトキシアニリン、

N - [ 3 - [ 4 - ( 5 , 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1 , 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル ) フェニル ] プロピオニル ] - 2 - ヒドロキシアニリン、

N - [ 3 - [ 4 - ( 5 , 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1 , 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル ) フェニル ] プロピオニル ] - 3 , 4 - ジメトキシアニリン、

N - [ 3 - [ 4 - ( 5 , 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1 , 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル ) フェニル ] プロピオニル ] - D , L - アラニノール、

N - [ 3 - [ 4 - ( 5 , 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1 , 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル ) フェニル ] プロピオニル ] - D , L - ピペコリン酸エチルエステル、

N - [ 3 - [ 4 - ( 5 , 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1 , 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル ) フェニル ] プロピオニル ] - L - プロリンアミド、

4 - [ 3 - [ 4 - ( 5 , 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1 , 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル ) フェニル ] プロピオニル ] アミノフェニルアセトニトリル、

N - [ 3 - [ 4 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] プロピオニル] - 4 - ペンチルアニリン、

N - [ 3 - [ 4 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] プロピオニル] - (s) - (-) - 1 - フェニルエチルアミン、

N - [ 3 - [ 4 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] プロピオニル] - (R) - (+) - 1 - フェニルエチルアミン、

N - [ 3 - [ 4 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] プロピオニル] - 1, 3 - ジメチルブチルアミン、

N - [ 3 - [ 4 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] プロピオニル] シクロヘプチルアミン、

N - [ 3 - [ 4 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] プロピオニル] - 3, 5 - ジメチルピペリジン、

1 - [ 3 - [ 4 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] プロピオニル] - 4 - エトキシカルボニルピペラジン、

1 - [ 3 - [ 4 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] プロピオニル] - 4 - フェニルピペラジン、

1 - [ 3 - [ 4 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] プロピオニル] - 4 - ヒドロキシ - 4 - フェニルピペリジン、

1 - [ 3 - [ 4 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] プロピオニル] - 4 - (4 - クロロフェニル) - 4 - ヒドロキシピペリジン、

1 - [ 3 - [ 4 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] プロピオニル] - 4 - (2 - メトキシフェニル) ピペラジン、

N - [ 3 - [ 4 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] プロピオニル] - 6, 7 - ジメトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン、

4 - アセチル - 4 - フェニル - 1 - [ 3 - [ 4 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] プロピオニル] ピペリジン、

N - [ 3 - [ 4 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] プロピオニル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン、

N - [ 3 - [ 4 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] プロピオニル] イソアミルアミン、

N - [ 3 - [ 4 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] プロピオニル] シクロヘキシルアミン、

N - [ 3 - [ 4 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] プロピオニル] - 4 - ヒドロキシアニリン、

4 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) 安息香酸、

N - [ 4 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾ

キノン-2-イルメチル)ベンゾイル]モルフォリン、

N-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)ベンゾイル]イソプロピルアミン、

N-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)ベンゾイル]ピペリジン、

N-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)ベンゾイル]チオモルフォリン、

3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)安息香酸、

N-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)ベンゾイル]イソプロピルアミン、

N-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)ピペリジン、

N-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)モルフォリン、

N-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)チオモルフォリン、

4-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]-n-酪酸、

N-[4-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]ブタノイル]モルフォリン、

N-[4-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]ブタノイル]チオモルフォリン、

N-[4-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]ブタノイル]ピペリジ

ン、

N-[4-[4-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]ブタノイル]イソプロピルアミン、

4-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル酢酸、

N-[4-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニルアセチル]モルフォリン、

N-[4-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニルアセチル]ピペリジン、

N-[4-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニルアセチル]チオモルフォリン、

N-[4-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニルアセチル]イソプロピルアミン、

3-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル酢酸、

N-[3-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニルアセチル]ピペリジン、

N-[3-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニルアセチル]チオモルフォリン、

N-[3-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニルアセチル]モルフォリン、

N-[3-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニルアセチル]モルフォリン、

4-[3-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]-n-酪酸、

N-[4-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]ブタノイル]ピペリジン、

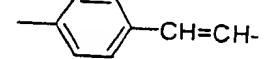
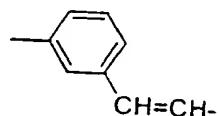
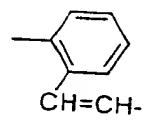
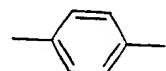
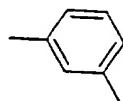
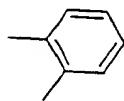
N-[4-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]ブタノイル]チオモルフォリン、

N-[4-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]ブタノイル]モルフォリン、及び

N-[4-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]ブタノイル]イソプロピルアミン。

本発明の有効成分として用いられる一般式(1)で示されるベンゾキノン誘導体は、特開昭62-286949号公報またはChem. Pharm. Bull., 44(1), 139-144 (1996)に記載の方法およびこれらに準じた方法に従って製造できる。

また、一般式(1)において、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>が水素原子、メチル基またはメトキシ基；R<sub>3</sub>が水素原子またはメチル基；R<sub>4</sub>はエステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基；Zが



；nは0または2の整数で表されるベンゾキノン誘導体は、下記の合成法によっても製造が可能である。

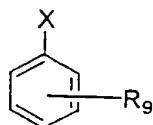
方法1.

一般式 (II) :



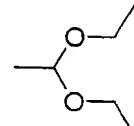
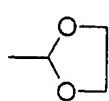
(II)

(式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> は前記定義の通りであり、R<sub>8</sub> は炭素数 1 ~ 5 のアルキル基を表わす) で表わされるアルデヒドに一般式 (III) :

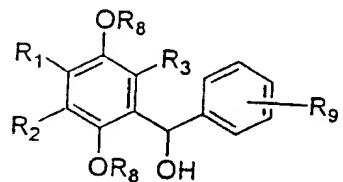


(III)

(式中 X は臭素原子または塩素原子を表わし、R<sub>9</sub> は基



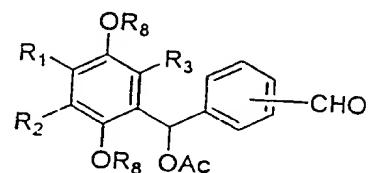
を表わす) で表わされるハライドのグリニアール試薬を作用することにより一般式 (IV) :



(IV)

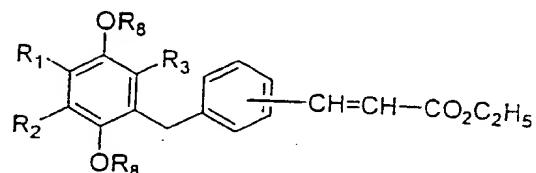
(式中 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>8</sub> および R<sub>9</sub> は前記定義通りである) で表わされる化合物を得ることができる。化合物 (IV) を、例えばピリジン、4-ジメチルアミノピリジンなどの塩基の存在下に無水酢酸と作用させてアセチル化物とし、続いて例えば p-トルエンス

ルホン酸、カンファースルホン酸などの酸の存在下にアセトン溶液中で脱アセタール化反応を行うことにより、一般式 (V) :



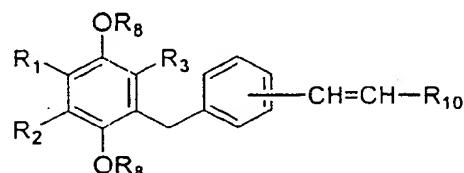
(V)

(式中  $R_1$  ,  $R_2$  ,  $R_3$  および  $R_8$  は前記定義の通りである) で表わされるアルデヒドとする。このアルデヒドにトリエチルホスホノアセテートのヴィティヒ (Wittig) 試薬を作用させ、さらにトリメチルシリルトリフルオロメタンスルフォネート (以下 TMSOTf と略す) などの酸触媒の存在下でトリエチルシランなどの還元剤を用いて還元反応を行うことにより一般式 (VI) :



(VI)

(式中  $R_1$  ,  $R_2$  ,  $R_3$  および  $R_8$  は前記定義の通りである) で表わされる化合物を得ることができる。化合物 (VI) を通常用いられる方法で加水分解するか、さらにエステル化またはアミド化反応に付すことにより一般式 (VII) :

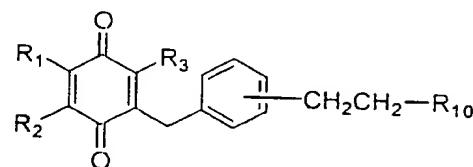


(VII)

(式中  $R_1$  ,  $R_2$  ,  $R_3$  および  $R_8$  は前記定義の通りで、 $R_{10}$  はエ

ステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基を表わす)で表わされる化合物とする。

続いて化合物(VII)を硝酸第二セリウムアンモニウム(以下CANと略す)で酸化することにより一般式(Ia) :

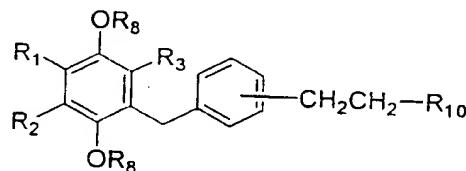


(Ia)

(式中R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>およびR<sub>10</sub>は前記定義の通りである)で表わされる本発明の化合物を得ることができる。また、式(Ia)中のR<sub>10</sub>がカルボキシル基である化合物を用いて、通常のエステル化またはアミド化反応によりエステルおよびアミド誘導体に導くことも可能である。

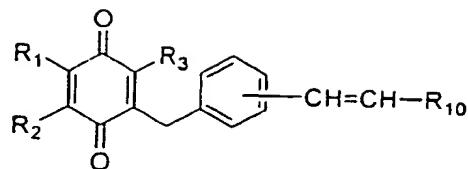
### 方法2.

前記の方法で得た一般式(VI)で表わされる化合物を通常の方法により接触還元した後、加水分解するか、さらにエステル化またはアミド化反応に付すことにより一般式(VIII) :



(VIII)

(式中R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>8</sub>およびR<sub>10</sub>は前記定義の通りである)で表わされる化合物とする。続いて化合物(VIII)をCANで酸化することにより一般式(Ib) :

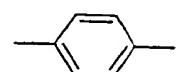
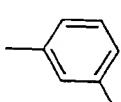
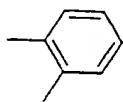


(Ib)

(式中  $R_1$  ,  $R_2$  ,  $R_3$  および  $R_{10}$  は前記定義の通りである) で表わされる本発明の化合物を得ることができる。

また、式 (Ib) 中の  $R_{10}$  がカルボキシル基である化合物を用いて、通常のエステル化またはアミド化反応によりエステルおよびアミド誘導体は導くことも可能である。

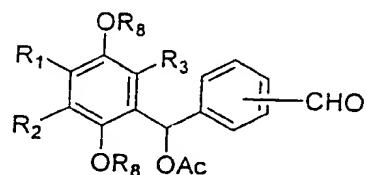
一般式 (I) において、 $R_1$  および  $R_2$  が水素原子、メチル基またはメトキシ基；  $R_3$  が水素原子またはメチル基；  $R_4$  はエステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基；  $\text{乙}$  が



；  $n$  が 0 の整数で表されるベンゾキノン誘導体は、下記の合成法によっても製造が可能である。

### 方法 3.

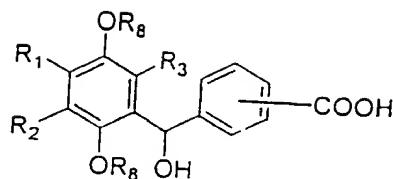
前記の方法で得た一般式 (V) :



(V)

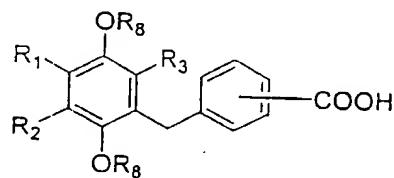
(式中  $R_1$  ,  $R_2$  ,  $R_3$  および  $R_8$  は前記定義のとおりである) で表されるアルデヒドを、過マンガン酸カリウム、酸化銀、活性二酸化マンガン、あるいはニクロム酸ピリジニウム等の酸化剤、好ましくは、水酸化ナトリウム水溶液中で酸化銀を用いて酸化すること

により一般式 (IX) :



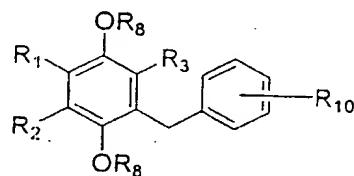
(IX)

(式中  $R_1$  ,  $R_2$  ,  $R_3$  および  $R_8$  は前記定義のとおりである) で表されるカルボン酸とする。このカルボン酸に  $T M S O T f$  などの酸触媒の存在下でトリエチルシランなどの還元剤を用いて還元反応を行うことにより一般式 (X) :



(X)

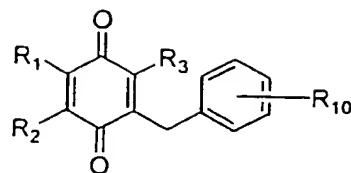
(式中  $R_1$  ,  $R_2$  ,  $R_3$  および  $R_8$  は前記定義のとおりである) で表される化合物を得ることができる。化合物 (X) はさらにエステル化またはアミド化反応に付すことにより一般式 (XI) :



(XI)

(式中  $R_1$  ,  $R_2$  ,  $R_3$  および  $R_8$  は前記定義のとおりで、 $R_{10}$  はエステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基を表す) で表される化合物とする。

続いて化合物 (XI) を  $C A N$  で酸化することにより一般式 (Ic) :

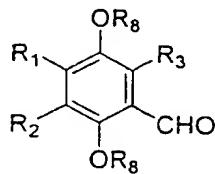


(Ic)

(式中  $R_1$  ,  $R_2$  ,  $R_3$  および  $R_{10}$  は前記定義のとおりである) で表される本発明の化合物を得ることができる。また、式 (Ic) において  $R_{10}$  がカルボキシル基である化合物を用いて、通常のエステル化またはアミド化反応により、エステルおよびアミド誘導体に導くことも可能である。

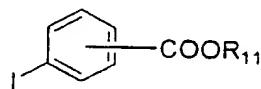
#### 方法 4.

一般式 (II) :



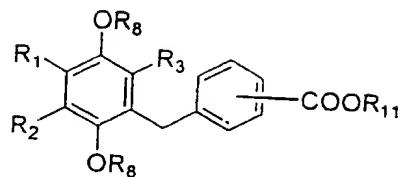
(II)

(式中  $R_1$  ,  $R_2$  ,  $R_3$  および  $R_8$  は前記定義のとおりである) で表されるアルデヒドと一般式 (XII) :



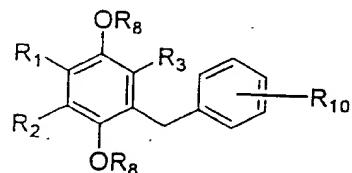
(XII)

(式中  $R_{11}$  はメチル基、エチル基等のアルキル基を表す) で表されるヨード安息香酸エステルを塩化亜鉛と、メチルリチウム、n-ブチルリチウムあるいはt-ブチルリチウム等のアルキルリチウム試薬の存在下反応させることにより、一般式 (XIII) :



(X III)

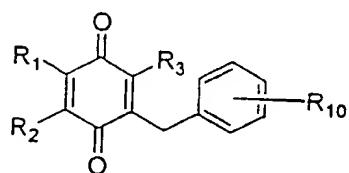
(式中  $R_1$  ,  $R_2$  ,  $R_3$  ,  $R_8$  および  $R_{11}$  は前記定義のとおりである) で表されるエステル体を得ることができる。このエステル体は、前記と同様の方法で還元後、通常用いられる方法で加水分解するか、さらにエステル化またはアミド化反応に付すことにより、一般式 (X I) :



(X I)

(式中  $R_1$  ,  $R_2$  ,  $R_3$  および  $R_8$  は前記定義のとおりで、 $R_{10}$  はエステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基を表す) で表される化合物とする。

続いて化合物 (X I) を C A N で酸化することにより一般式 (I c) :

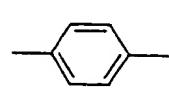
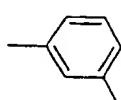
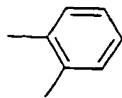


(I c)

(式中  $R_1$  ,  $R_2$  ,  $R_3$  および  $R_{10}$  は前記定義のとおりである) で表される本発明の化合物を得ることができる。また、式 (I c) において  $R_{10}$  がカルボキシル基である化合物を用いて、通常のエステル化またはアミド化反応により、エステルおよびアミド誘導体に

導くことも可能である。

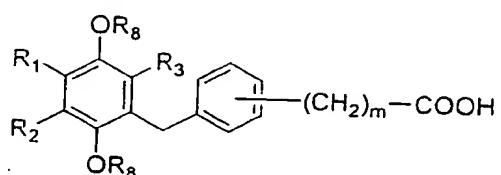
一般式 (I) において、R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> が水素原子、メチル基またはメトキシ基；R<sub>3</sub> が水素原子またはメチル基；R<sub>4</sub> はエステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基；Z が



；n が 1 あるいは 3 の整数で表されるベンゾキノン誘導体は、下記の合成法によっても製造が可能である。

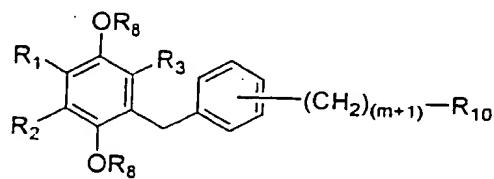
#### 方法 5.

前記の方法で得た一般式 (XIV) :



(XIV)

(式中 R<sub>1</sub>，R<sub>2</sub>，R<sub>3</sub> および R<sub>8</sub> は前記定義のとおりで、m は 0 あるいは 2 の整数を表す) で表されるカルボン酸を、塩化オキサリルあるいは塩化チオニルと反応させて酸塩化物とした後、過剰のジアゾメタンと反応させて、対応するジアゾメチルケトン体へと変換する。次に、ジアゾメチルケトンを酸化銀あるいは酢酸銀などの銀塩触媒の存在下、各種溶媒中で Wolff-Kishner 転位反応を行うことにより、一般式 (XV) :

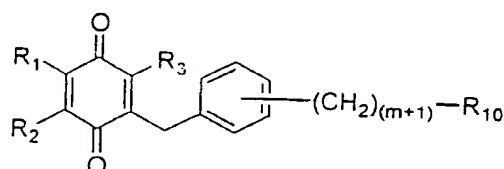


(XV)

(式中 R<sub>1</sub>，R<sub>2</sub>，R<sub>3</sub> および R<sub>8</sub> は前記定義のとおりで、m は

0あるいは2の整数を表わし、R<sub>10</sub>はエステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基をあらわす)で表される、炭素鎖が一炭素増加したカルボン酸誘導体を得ることができる。この転位反応において、反応溶媒として水、アルコール、アミンを使い分けることにより、カルボン酸、エステル、アミドを合成することができる。

続いて化合物(XV)をCANで酸化することにより、一般式(I d)：

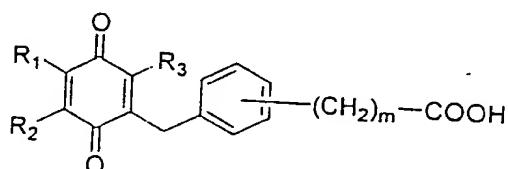


(I d)

(式中R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>10</sub>およびmは前記定義のとおりである)で表される本発明の化合物を得ることができる。また、式(I d)においてR<sub>10</sub>がカルボキシル基である化合物を用いて、通常のエステル化またはアミド化反応により、エステルおよびアミド誘導体に導くことも可能である。

#### 方法6.

前記一般式(XIV)で表される化合物の代わりに、一般式(XVI)：



(XVI)

(式中R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>およびmは前記定義のとおりである)で

表されるカルボン酸を原料とし、方法 5 と同様にしても、一般式 (I d) で表される増炭したカルボン酸誘導体を得ることができる。

前記方法 5 または 6 を用いることにより、m が 4, 5 および 6 の整数で示される、さらに、メチレン鎖が伸長したベンゾキノン誘導体を製造することができる。

得られた本発明の化合物 (I) は、必要に応じて上記した種々の塩に変換することができ、また、再結晶、カラムクロマトグラフィー等の手段で精製することができる。

さらに、本発明化合物 (I) の中には、不斉点を有するものがあり、これら光学異性体も本発明の化合物に含まれ、これらはラセミ体から種々の方法により分離して单一の光学活性体として得ることができる。用いられる方法としては、

- (1) 光学活性カラムにより分離する方法、
- (2) 光学活性な酸を用いて塩とした後、再結晶により分離する方法、
- (3) 酵素反応を用いて分離する方法
- (4) 上記 (1) ~ (3) を組み合わせて分離する方法、

などが例示される。

一般式 (I) で表わされる本発明に係る物質は、NF- $\kappa$ B の活性化を抑制することができるため、NF- $\kappa$ B の活性化に起因する疾患、例えば種々の炎症メディエーターの過剰産生やウイルスの増殖に起因する疾病に対する予防薬および治療薬として有効である。具体的には、例えば、NO や TNF- $\alpha$  の過剰産生に起因する疾患、例えば、敗血症ショック、変形性関節症、慢性関節リウマチ、悪液質、多臓器不全、炎症性腸疾患、マラリア、後天性免疫不全症候群、ヒト T 細胞白血病、髄膜炎、肝炎、II 型糖尿病、多発性硬化症、ベーチェット病、全身性紅斑性狼瘡、全身性エリテマトーデス、

虚血性心疾患、アルツハイマー病などに対する治療及び予防薬として有用である。

本発明に係る化合物を上述の医薬組成物として使用する場合、例えば、錠剤、カプセル剤、エリキシル剤、マイクロカプセル剤等の剤形で経口的に、あるいは水若しくはそれ以外の薬学的に許容し得る液との溶液、又は懸濁液剤等の注射剤の形で非経口的に使用できる。例えば、当該化合物と、生理学的に認められる担体、香味剤、賦形剤、安定剤等とを、一般に認められた形態で混和することによって製造することができる。錠剤等に混和することができる添加剤としては、例えば、ゼラチンのような結合剤、コーンスタークのような膨化剤、結晶性セルロースのような賦形剤、ステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤等を用いることができる。カプセルの剤形である場合には、前記の組成物に更に液状担体を含有することができる。注射のための無菌組成物も、通常の処方を適用することができる。

注射用の水溶液としてはブドウ糖等を含む等張液等が挙げられ、ポリエチレングリコールのような適当な溶解補助剤等と併用してもよい。また、緩衝剤、安定剤、保存剤、酸化防止剤、無痛化剤等を配合してもよい。このようにして得られる製剤は、例えば、ヒトをはじめとする哺乳動物に対して投与することができる。投与量は、症状等により差異はあるが、経口投与の場合、一般的に成人においては、1日につき約0.01～100mg、好ましくは約0.1～50mg、より好ましくは約1.0～25mgである。非経口的に投与する場合は、例えば、注射剤の場合、一般的に成人においては、1日につき約0.001～50mg程度、好ましくは約0.01～25mg程度、より好ましくは約0.1～10mg程度を静脈注射により投与するのが好ましい。

NF- $\kappa$ B阻害効果は、NF- $\kappa$ Bの活性化によって制御されている遺伝子の発現を検出することや、その遺伝子がコードするタンパク質の発現量を直接、または間接的に測定することで調べることができる。

また、炎症性タンパク質の過剰発現を抑制する効果は、実験例3に結果として示してあるように、IL-1やTNF- $\alpha$ などのサイトカインやリポ多糖などで細胞もしくは動物個体を刺激することによって、培養液または体液中に上昇してくる炎症性タンパク質量を直接もしくは間接的に測定することで調べることができる。

また、広義の抗炎症作用を *in vivo* で確認する方法としては、実験例4で示してあるようにカラゲニンなどを起炎剤として用いた浮腫を抑制する効果で調べることができる。このモデルにおいては既に、NOやTNF- $\alpha$ の産生を抑制することが有効であることが報告されている (Filion, M.C. and Phillips, N.C. (1997) Br J Pharmacol 122, 551-557, Tsao, P.W., Suzuki, T., Totsuka, R., Murata, T., Takagi, T., Ohmachi, Y., Fujimura, H. and Takata, I. (1997) Clin Immunol Immunopathol 83, 173-178, Cuzzocrea, S., Zingarelli, B., Hake, P., Salzman, A.L. and Szabo, C. (1998) Free Radic Biol Med 24, 450-459)。さらに、具体的な疾患に対しては、敗血症治療薬としての効果は、マウスなどの動物にリポ多糖を投与し、生存率を求めて評価することができる。

また、慢性関節リウマチ治療薬としての効果は、アジュバントを用いた関節炎の動物モデルで薬効を評価することもできる。心筋梗塞のモデル動物を使用した場合には、NF- $\kappa$ Bのデコイ（おとり）配列を有するDNAが梗塞巣を抑制することが示されている (Sawa, Y., Morishita, R., Suzuki, K., Kagisaki, K., Kaneda, Y.,

Maeda, K., Kadoba, K. and Matsuda, H. (1997) Circulation 96, II-280-284; discussion II-285) ので、この様なモデル動物も虚血性心疾患治療薬の薬効を調べるのに適している。

このように、NO および TNF- $\alpha$  產生抑制作用を有する NF- $\kappa$ B 阻害薬の疾患治療薬としての効果は、当業者であれば作製可能な公知のモデル動物によっても確認することができる。

### 実施例

以下に実施例および実験例を記載して、本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例 1. 3 - [4 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンズキノン - 2 - イルメチル) フェニル] プロピオン酸

工程 1. 2 - {4 - [ヒドロキシ - (2, 3, 4, 5 - テトラメトキシ - 6 - メチルフェニル) メチル] フェニル} - 1, 3 - ジオキソラン

2, 3, 4, 5 - テトラメトキシ - 6 - メチルベンズアルデヒド (5.03 g, 20.94 mmol) の THF (200 ml) 溶液に、氷冷下、2 - (4 - プロモフェニル) - 1, 3 - ジオキソラン (1.20 g, 5.2.4 mmol) とマグネシウム (1.40 g, 5.7.6 mmol) から調製したグリニアール試薬を滴下し、室温で 4 時間攪拌した。反応液を水にあけ、エーテル抽出した。抽出液は水洗、乾燥した後、溶媒を留去した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製し、標題化合物 (7.80 g, 20.0 mmol、収率 96%) を得た。

工程 2. 4 - [アセトキシ - (2, 3, 4, 5 - テトラメトキシ - 6 - メチルフェニル) メチル] ベンズアルデヒド

工程 1 で得た化合物 (7. 80 g、20.0 mmol) を塩化メチレン (300 ml) に溶解し、無水酢酸 (6.12 g、60.0 mmol)、ピリジン (4.74 g、59.9 mmol) および 4-ジメチルアミノピリジン (1.22 g、10.0 mmol) を加えた後、室温で 16 時間攪拌した。

反応液を 5 % 塩酸水溶液および飽和食塩水で洗浄後、乾燥し、溶媒を留去した。残査および p-トルエンスルホン酸 1 水和物 (200 mg) をアセトン (300 ml) に溶解し、室温で 6 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、水およびエーテルを加えて抽出した。抽出液を水洗、乾燥した後、溶媒を留去した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製し、標題化合物 (3.97 g、10.2 mmol、収率 51 %) を得た。

工程 3. 3 - [4 - [アセトキシ - (2, 3, 4, 5 - テトラメトキシ - 6 - メチルフェニル) メチル] フェニル] アクリル酸エチルエステル

ホスホノ酢酸トリエチル (1.70 g、7.58 mmol) を THF (150 ml) に溶解し、室温で水素化ナトリウム (303 mg、60 %、7.58 mmol) を加えた後、40 分間攪拌した。反応液に、氷冷下、工程 2 で得た化合物 (2.26 g、5.82 mmol) の THF (50 ml) 溶液を滴下し、室温で 16 時間攪拌した。反応液を水にあけ、エーテル抽出した。抽出液は、水洗、乾燥した後、溶媒を留去した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製し、標題化合物 (2.37 g、5.17 mmol、収率 89 %) を得た。

工程 4. 3 - [4 - (2, 3, 4, 5 - テトラメトキシ - 6 - メチルベンジル) フェニル] アクリル酸エチルエステル

トリエチルシラン (720 mg、6.21 mmol) およびトリフルオ

ロメタンスルホン酸トリメチルシリル (TMSOTf) の塩化メチレン (250 ml) 溶液に、工程3で得た化合物 (2.37 g, 5.17 mmol) の塩化メチレン (50 ml) 溶液を滴下し、室温で30分間攪拌した。反応液を水洗、乾燥した後、溶媒を留去した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 4:1) で精製し、標題化合物 (1.90 g, 4.74 mmol、収率92%)を得た。

工程5. 3 - [4 - (2, 3, 4, 5 - テトラメトキシ - 6 - メチルベンジル) フェニル] プロピオン酸エチルエステル

工程4で得た化合物 (1.07 g, 2.67 mmol) をエタノール (100 ml) に溶解し、5% Pd - 炭素 (200 mg) を加えた後、水素気流下、室温で16時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を濃縮することにより標題化合物 (914 mg, 2.27 mmol、収率85%)を得た。

工程6. 3 - [4 - (2, 3, 4, 5 - テトラメトキシ - 6 - メチルベンジル) フェニル] プロピオン酸

工程5で得た化合物 (914 mg, 2.27 mmol) を、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (30 ml) および1,4-ジオキサン (15 ml) の混合液に溶解し、70°Cで3時間攪拌した。反応液に濃塩酸を加えて酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥した後、溶媒留去し、標題化合物 (731 mg, 1.95 mmol、収率86%)を得た。

工程7. 3 - [4 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] プロピオン酸

工程6で得た化合物 (1.00 g, 2.67 mmol) をアセトニトリル (30 ml) および水 (10 ml) の混合液に溶解し、CAN (硝

酸第二セリウムアンモニウム) (2. 34 g、4. 27 mmol) を加えて、室温で30分間攪拌した。反応液を水にあけ、エーテル抽出した。抽出液は、水洗、乾燥した後、溶媒を留去した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5%メタノール-塩化メチレン) で精製後、エタノール/ヘキサンで結晶化し、標題化合物 (662 mg、1. 92 mmol、収率72%) を得た。

実施例2. 3-[4-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル) フェニル] アクリル酸

工程1. 3-[4-(2, 3, 4, 5-テトラメトキシ-6-メチルベンシル) フェニル] アクリル酸

実施例1の工程4で得た化合物 (1. 35 g、3. 36 mmol) を、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (30 ml) および1, 4-ジオキサン (15 ml) の混合液に溶解し、70°Cで3時間攪拌した。反応液に濃塩酸を加えて酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥した後、溶媒留去し、標題化合物 (1. 20 g、3. 23 mmol、収率96%) を得た。

工程2. 3-[4-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル) フェニル] アクリル酸

工程1で得た化合物 (589 mg、1. 58 mmol) を、アセトニトリル (30 ml) および水 (10 ml) の混合液に溶解し、CAN (1. 38 g、2. 52 mmol) を加えて、室温で1時間攪拌した。反応液を水にあけ、エーテル抽出した。抽出液は、水洗、乾燥した後、溶媒を留去した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5%メタノール-塩化メチレン) で精製し、標題化合物 (452 mg、1. 32 mmol、収率84%) を得た。

実施例 3. N - [3 - [4 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] プロピオニル] モルフォリン

実施例 1 で得た 3 - [4 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] プロピオン酸 (100 mg, 0.29 mmol) とモルフォリン (30 mg, 0.35 mmol) の塩化メチレン (10 ml) 溶液に、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (84 mg, 0.44 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルを用いた中圧カラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) で精製した。

得られた黄色粉末を、塩化メチレン - ジエチルエーテルから結晶化し、標題化合物 (89 mg, 0.22 mmol、収率 74%) を黄色結晶として得た。

実施例 4. N - [3 - [4 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] プロピオニル] チオモルホリン

実施例 1 で得た 3 - [4 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] プロピオン酸 (27 mg, 0.078 mmol) とクロル炭酸エチル (15 mg, 0.139 mmol) の THF (10 ml) 溶液に、-10 °C でトリエチルアミン (14 mg, 0.139 mmol) を加えて 30 分間攪拌した後、チオモルフォリン (20 mg, 0.194 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を水で希釈してエーテル抽出し、抽出液を水洗、乾燥した後、溶媒を留去した。得られた残渣を、シリカゲルを用いた中圧カラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製した。得られた黄色粉末を、塩化メチレン - ジエチルエーテ

ルから結晶化し、標題化合物 (26 mg、0.061 mmol、収率77%) を黄色結晶として得た。

実施例 5 および 6. N - [3 - [4 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] プロピオニル] チオモルフォリン S - オキシド (実施例 5) および N - [3 - [4 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] プロピオニル] チオモルフォリン S - ジオキシド (実施例 6)

実施例 4 の化合物 (200 mg、0.47 mmol) の塩化メチレン (50 ml) 溶液に、m - クロル過安息香酸 (121 mg、0.70 mmol) を加えて、室温で 5 時間攪拌した。反応液を水洗した後、乾燥し、減圧濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5% MeOH - CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) で精製し、実施例 5 の化合物 (60 mg、収率 28%) および実施例 6 の化合物 (50 mg、収率 24%) を得た。

#### 実施例 7 ~ 20.

実施例 3 の方法に準じて、実施例 7 ~ 20 の化合物を合成した。  
(実施例 7)

N - [3 - [4 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] プロピオニル] ピペリジン

実施例 1 で得た 3 - [4 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] プロピオニ酸 (200 mg、0.58 mmol) とピペリジン (64 mg、0.75 mmol) を用いた他は実施例 3 と同様にして標題化合物 (118 mg、0.

7.9 mmol、収率 50%）を得た。

（実施例 8）

N - [3 - [4 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] プロピオニル] ジメチルアミン

実施例 1 で得た 3 - [4 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] プロピオン酸 (200 mg、0.58 mmol) とジメチルアミン塩酸塩 (62 mg、0.75 mmol) およびトリエチルアミン (76 mg、0.75 mmol) を用いた他は実施例 3 と同様にして標題化合物 (38 mg、0.10 mmol、収率 18%) を得た。

（実施例 9）

N - [3 - [4 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] プロピオニル] イソプロピルアミン

実施例 1 で得た 3 - [4 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] プロピオン酸 (200 mg、0.58 mmol) とイソプロピルアミン (44 mg、0.75 mmol) を用いた他は実施例 3 と同様にして標題化合物 (46 mg、0.12 mmol、収率 21%) を得た。

（実施例 10）

N - [3 - [4 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] プロピオニル] エタノールアミン

実施例 1 で得た 3 - [4 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] プロピオン酸 (200 mg、0.58 mmol) とエタノールアミン (47 mg、0.7

5 mmol) を用いた他は実施例 3 と同様にして標題化合物 (6.5 mg、0.18 mmol、収率 29%) を得た。

(実施例 1 1)

N - [3 - [4 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] プロピオニル] ベンジルアミン

実施例 1 で得た 3 - [4 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] プロピオン酸 (2.00 mg、0.58 mmol) とベンジルアミン (8.0 mg、0.75 mmol) を用いた他は実施例 3 と同様にして標題化合物 (3.3 mg、0.08 mmol、収率 13%) を得た。

(実施例 1 2)

N - [3 - [4 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] プロピオニル] フェネチルアミン

実施例 1 で得た 3 - [4 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] プロピオン酸 (2.00 mg、0.58 mmol) とフェネチルアミン (9.1 mg、0.75 mmol) を用いた他は実施例 3 と同様にして標題化合物 (6.1 mg、0.14 mmol、収率 24%) を得た。

(実施例 1 3)

N - [3 - [4 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] アクリロイル] モルフォリン

実施例 2 で得た 3 - [4 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] アクリル酸 (2.00 mg、0.58 mmol) とモルフォリン (6.5 mg、0.75 mmol)

) を用いた他は実施例 3 と同様にして標題化合物 (102 mg、0.25 mmol、収率 43%) を得た。

(実施例 14)

N - [3 - [4 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] アクリロイル] チオモルフォリン

実施例 2 で得た 3 - [4 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] アクリル酸 (200 mg、0.58 mmol) とチオモルフォリン (77 mg、0.75 mmol) を用いた他は実施例 3 と同様にして標題化合物 (140 mg、0.33 mmol、収率 56%) を得た。

(実施例 15)

N - [3 - [4 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] アクリロイル] ピペリジン

実施例 2 で得た 3 - [4 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] アクリル酸 (200 mg、0.58 mmol) とピペリジン (65 mg、0.76 mmol) を用いた他は実施例 3 と同様にして標題化合物 (129 mg、0.32 mmol、収率 54%) を得た。

(実施例 16)

N - [3 - [4 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] アクリロイル] ジメチルアミン

実施例 2 で得た 3 - [4 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] アクリル酸 (200 mg、0.58 mmol) とジメチルアミン塩酸塩 (61 mg、0.

7.5 mmol) およびトリエチルアミン (7.6 mg, 0.075 mmol) を用いた他は実施例 3 と同様にして標題化合物 (2.3 mg, 0.06 mmol、収率 11%) を得た。

(実施例 17)

N - [3 - [4 - (5, 6 -ジメトキシ - 3 -メチル - 1, 4 -ベンゾキノン - 2 -イルメチル) フェニル] アクリロイル] イソプロピルアミン

実施例 2 で得た 3 - [4 - (5, 6 -ジメトキシ - 3 -メチル - 1, 4 -ベンゾキノン - 2 -イルメチル) フェニル] アクリル酸 (2.00 mg, 0.058 mmol) とイソプロピルアミン (4.4 mg, 0.075 mmol) を用いた他は実施例 3 と同様にして標題化合物 (4.8 mg, 0.13 mmol、収率 22%) を得た。

(実施例 18)

N - [3 - [4 - (5, 6 -ジメトキシ - 3 -メチル - 1, 4 -ベンゾキノン - 2 -イルメチル) フェニル] アクリロイル] エタノールアミン

実施例 2 で得た 3 - [4 - (5, 6 -ジメトキシ - 3 -メチル - 1, 4 -ベンゾキノン - 2 -イルメチル) フェニル] アクリル酸 (2.00 mg, 0.058 mmol) とエタノールアミン (4.6 mg, 0.075 mmol) を用いた他は実施例 3 と同様にして標題化合物 (1.4 mg, 0.04 mmol、収率 6%) を得た。

(実施例 19)

N - [3 - [4 - (5, 6 -ジメトキシ - 3 -メチル - 1, 4 -ベンゾキノン - 2 -イルメチル) フェニル] アクリロイル] ベンジルアミン

実施例 2 で得た 3 - [4 - (5, 6 -ジメトキシ - 3 -メチル - 1, 4 -ベンゾキノン - 2 -イルメチル) フェニル] アクリル酸 (

200 mg、0.58 mmol) とベンジルアミン (80 mg、0.75 mmol) を用いた他は実施例 3 と同様にして標題化合物 (104 mg、0.24 mmol、収率 42%) を得た。

(実施例 20)

N - [3 - [4 - (5, 6 -ジメトキシ - 3 -メチル - 1, 4 -ベンゾキノン - 2 -イルメチル) フェニル] アクリロイル] フェネチルアミン

実施例 2 で得た 3 - [4 - (5, 6 -ジメトキシ - 3 -メチル - 1, 4 -ベンゾキノン - 2 -イルメチル) フェニル] アクリル酸 (200 mg、0.58 mmol) とフェネチルアミン (91 mg、0.75 mmol) を用いた他は実施例 3 と同様にして標題化合物 (170 mg、0.38 mmol、収率 65%) を得た。

実施例 21. 4 - (5, 6 -ジメトキシ - 3 -メチル - 1, 4 -ベンゾキノン - 2 -イルメチル) 安息香酸

方法 A

工程 1. 4 - [ ヒドロキシ - (2, 3, 4, 5 -テトラメトキシ - 6 -メチルフェニル) メチル] 安息香酸

1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (36 ml) に硝酸銀 (3.06 g、18.00 mmol) の水溶液 (20 ml) を滴下後、実施例 1 の工程 2 で得た 4 - [ アセトキシ - (2, 3, 4, 5 -テトラメトキシ - 6 -メチルフェニル) メチル] ベンズアルデヒド (2.34 g、6.00 mmol) の THF (30 ml) 溶液を滴下し、室温で 5 時間攪拌した。反応液をろ過し、固体を熱水で洗浄した。ろ液と洗液を合わせて濃塩酸で酸性にし、エーテルで抽出した。抽出液を乾燥した後溶媒を留去し、標題化合物 (2.3 g、6.37 mmol、収率 100%) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.27 (3H, s), 3.30 (3H, s)

) , 3. 75 (1 H, m) , 3. 82 (3 H, s) , 3. 85 (3 H, s) , 3. 94 (3 H, s) , 6. 04 (1 H, broad) , 7. 42 (2 H, m) , 8. 06 (2 H, m)

FABMS ( $m/z$ ) : 362 (M)<sup>+</sup>

工程 2. 4-(2, 3, 4, 5-テトラメトキシ-6-メチルベニジル) 安息香酸

トリエチルシラン (1. 39 ml, 8. 74 mmol) および TMSOTf (0. 056 ml, 0. 31 mmol) の塩化メチレン (30 ml) 溶液に、工程 1 で得た化合物 (2. 26 g, 6. 24 mmol) の塩化メチレン (12 ml) 溶液を滴下し、室温で 4 時間攪拌した。反応液を水洗、乾燥した後、溶媒を留去し、標題化合物 (1. 98 g, 5. 75 mmol、收率 96%) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2. 07 (3 H, s) , 3. 70 (3 H, s) , 3. 79 (3 H, s) , 3. 92 (3 H, s) , 3. 95 (3 H, s) , 4. 07 (2 H, s) , 7. 20 (2 H, m) , 7. 99 (2 H, m)

FABMS ( $m/z$ ) : 346 (M + H)<sup>+</sup>

工程 3. 4-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンズキノン-2-イルメチル) 安息香酸

工程 2 で得た化合物 (1. 98 g, 5. 75 mmol) をアセトニトリル (40 ml) および水 (15 ml) の混合液に溶解し、CAN (7. 90 g, 14. 5 mmol) を加えて、室温で 40 分間攪拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液は、水洗、乾燥した後、溶媒を留去した。残渣にエーテルを加え、生じた沈殿をろ取出して標題化合物 (1. 82 g, 5. 76 mmol、收率 99%) を得た。

方法 B

工程 1. p - ヨード安息香酸メチルエステル

p - ヨード安息香酸 (500 mg, 2.02 mmol) をメタノール (30 ml) に溶解し、2 M トリメチルシリルジアゾメタン/ヘキサン溶液 (13 ml) を加え、室温下、2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、標題化合物を粗生成物 (500 mg) として得た。これは、精製することなく次の反応の原料とした。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 3.91 (3H, s), 7.74 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.80 (2H, d, J = 8.5 Hz)

FABMS (m/z) : 263 (M + H)<sup>+</sup>

工程 2. 4 - [ ヒドロキシ - (2, 3, 4, 5 - テトラメトキシ - 6 - メチルフェニル) メチル] 安息香酸メチルエステル

塩化亜鉛 (1.91 mmol) の無水テトラヒドロフラン (9.6 ml) 溶液に、氷冷下、1.4 M メチルリチウム/エーテル溶液 (4.1 ml, 5.73 mmol) を加え、0 °C で 30 分攪拌した。反応液を -78 °C に冷却し、工程 1 で得た化合物 (500 mg, 1.91 mmol) の無水テトラヒドロフラン (2.0 ml) 溶液を加え、-78 °C でさらに 4 時間攪拌した。次に、2, 3, 4, 5 - テトラメトキシ - 6 - メチルベンズアルデヒド (1.38 g, 5.73 mmol) の無水テトラヒドロフラン (2 ml) 溶液を加え、室温で一晩攪拌した。0 °C で飽和塩化アンモニウム水溶液 (2.5 ml) を加え、減圧濃縮後、濃縮物を水で希釈し、クロロホルムで 3 回抽出した。有機層を乾燥後、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) で精製することにより、標題化合物 (237 mg, 0.63 mmol、収率 33%) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.26 (3H, s), 3.28 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.90 (

3 H, s), 3.94 (3 H, s), 5.03 (1 H, m), 6.01 (1 H, d,  $J = 10.5$  Hz), 7.38 (2 H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.99 (2 H, d,  $J = 8.4$  Hz)

FABMS ( $m/z$ ) : 376 ( $M + H$ )<sup>+</sup>

工程 3. 4-(2, 3, 4, 5-テトラメトキシ-6-メチルベニジル) 安息香酸メチルエステル

トリエチルシラン (8.8 mg, 0.76 mmol) および TMSOTf (0.004 ml) の塩化メチレン (2 ml) 溶液に、工程 2 で得た化合物 (23.7 mg, 0.63 mmol) の塩化メチレン (2 ml) 溶液を滴下し、室温で 4 時間攪拌した。反応液を飽和食塩水で洗浄、乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 6) で精製し、標題化合物 (1.60 mg, 0.45 mmol、収率 71%) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.06 (3 H, s), 3.68 (3 H, s), 3.78 (3 H, s), 3.88 (3 H, s), 3.92 (3 H, s), 3.94 (3 H, s), 4.05 (2 H, s), 7.16 (2 H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.91 (2 H, d,  $J = 8.1$  Hz)

FABMS ( $m/z$ ) : 360 ( $M + H$ )<sup>+</sup>

工程 4. 4-(2, 3, 4, 5-テトラメトキシ-6-メチルベニジル) 安息香酸

工程 3 で得た化合物 (1.60 mg, 0.45 mmol) を、炭酸カリウム (9.1 mg, 0.66 mmol) の水 (1 ml) 溶液およびメタノール (2 ml) の混合液に溶解し、70 °C で 3 時間攪拌した。反応液に濃塩酸を加えて酸性にした後、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥した後、溶媒留去し、標題化合物 (1.16 mg, 0.34 mmol、収率 76%) を得た。

工程 5.  $N$  - [4 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンズキノン - 2 - イルメチル) 安息香酸]

工程 4 で得た化合物 (116 mg, 0.34 mmol) をアセトニトリル (2.2 ml) および水 (0.81 ml) の混合液に溶解し、CAN (447 mg, 0.82 mmol) を加えて、室温で 30 分攪拌した。反応液を水にあけ、塩化メチレンで抽出した。抽出液は、水洗、乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン : メタノール = 8 : 1) で精製し、標題化合物 (92 mg, 0.29 mmol、収率 85%) を得た。

実施例 2 2.  $N$  - [4 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンズキノン - 2 - イルメチル) ベンゾイル] モルフォリン

実施例 2 1 で得た 4 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンズキノン - 2 - イルメチル) 安息香酸 (100 mg, 0.31 mmol) に塩化オキサリル (0.3 ml) を加え、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を留去後、減圧で乾燥した得られた酸塩化物を塩化メチレン (2 ml) に溶解し、氷冷下、モルフォリン (0.28 ml, 3.3 mmol) を加え、同温度で 30 分間攪拌した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 5) で精製し、標題化合物 (56 mg, 0.15 mmol、収率 44%) を得た。

実施例 2 3.  $N$  - [4 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンズキノン - 2 - イルメチル) ベンゾイル] イソプロピルアミン

実施例 2 1 で得た 4 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンズキノン - 2 - イルメチル) 安息香酸 (100 mg, 0.31 mmol) とイソプロピルアミン (0.28 ml, 3.3 mmol) を用

いた他は実施例 2 2 と同様にして標題化合物 (58 mg、0.16 mmol、収率 49%) を得た。

実施例 2 4. N - [ 4 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1 , 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) ベンゾイル ] ピペリジン

実施例 2 1 で得た 4 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1 , 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) 安息香酸 (50 mg、0.16 mmol) とピペリジン (0.021 ml、0.21 mmol) の塩化メチレン (2 ml) 溶液に、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (46 mg、0.24 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) で精製し、標題化合物 (30 mg、0.08 mmol、収率 50%) を得た。

実施例 2 5. N - [ 4 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1 , 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) ベンゾイル ] チオモルフォリン

実施例 2 1 で得た 4 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1 , 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) 安息香酸 (100 mg、0.32 mmol) とチオモルフォリン (0.035 ml、0.35 mmol) を用いた他は実施例 2 4 と同様にして標題化合物 (65 mg、0.16 mmol、収率 51%) を得た。

実施例 2 6. 4 - [ 4 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1 , 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル ] - n - 酪酸

#### 方法 A

工程 1. 3 - [ 4 - (2, 3, 4, 5 - テトラメトキシ - 6 - メチルベンジル) フェニル ] プロピオン酸ジアゾメチルケ

トン

実施例 1 の工程 6 で得た 3-[4-(2, 3, 4, 5-テトラメトキシ-6-メチルベンジル)フェニル]プロピオン酸 (750 mg、2.00 mmol) を塩化メチレン (2 ml) に溶解し、塩化オキサリル (2 ml) を加え、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を留去して得られた酸塩化物を減圧で乾燥した。p-トルエンスルホニル-N-メチル-N-ニトロソアミド (8.6 g)、水酸化カリウム (2.4 g)、カルビトール (14 ml)、水 (5 ml) およびエーテル (10 ml) を用いて調製したジアゾメタン溶液に、氷冷下、トリエチルアミン (0.7 ml) を加え、続いて上記酸塩化物のエーテル (10 ml) 溶液を加えた。反応混合物を同温度で 2 時間攪拌した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1 ~ 1 : 1) で精製し、標題化合物 (380 mg、0.98 mmol、収率 49%) を得た。

N M R (C D C 13) : 2.07 (3 H, s), 2.60 (2 H, m), 2.90 (2 H, m), 3.69 (3 H, s), 3.78 (3 H, s), 3.91 (3 H, s), 3.93 (3 H, s), 3.97 (2 H, s), 5.16 (1 H, broad)、7.04 (4 H, m)

F A B M S (m/z) : 398 (M) <sup>+</sup>

工程 2. 4-[4-(2, 3, 4, 5-テトラメトキシ-6-メチルベンジル)フェニル]-n-酪酸

チオ硫酸ナトリウム五水和物 (230 mg、0.93 mmol) および酸化銀 (130 mg、0.56 mmol) を水 (5 ml) に溶解し、50 °C ~ 70 °C に加温した。工程 1 で得た化合物 (380 mg、0.98 mmol) のジオキサン (3.5 ml) 溶液を滴下し、同温度で 10 分間攪拌した。反応液を冷却し、希硝酸水溶液で酸性とした後、エーテ

ル抽出した。抽出液を水洗、乾燥した後、溶媒を留去し標題化合物 (210 mg、0.54 mmol、収率93%)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.92 (2H, m), 2.08 (3H, s), 2.34 (2H, m), 2.61 (2H, m), 3.70 (6H, s), 3.78 (2H, s), 3.91 (3H, s), 3.93 (3H, s), 7.03 (4H, m)

FABMS (m/z) : 388 (M)<sup>+</sup>

工程3. 4-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]-n-酪酸

工程2で得た化合物 (260 mg、0.67 mmol)、アセトニトリル (5 ml)、水 (1.6 ml) およびCAN (920 mg、1.70 mmol)、を用いた他は実施例21の工程3と同様にして反応した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール = 9 : 1) で精製し、標題化合物 (154 mg、0.43 mmol、収率74%)を得た。

方法B

工程1. 3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニ酸ジアゾメチルケトン

実施例1の工程7で得た3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニ酸 (340 mg、1.00 mmol)、塩化オキサリル (0.5 ml)、トリエチルアミン (0.14 ml) を用いた他は実施例26の方法Aの工程1と同様にして標題化合物 (140 mg、0.38 mmol、収率38%)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.07 (3H, s), 2.59 (2H,

m), 2.90 (2H, m), 3.80 (2H, s), 3.98 (3H, s), 3.99 (3H, s), 5.17 (1H, broad), 7.08 (4H, s)

FABMS (m/z) : 369 (M+H) +

工程 2. 4-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]-n-酪酸

工程 1 で得た化合物 (70 mg, 0.20 mmol)、チオ硫酸ナトリウム五水和物 (81 mg, 0.33 mmol)、酸化銀 (44 mg, 0.19 mmol) を用いた他は、実施例 26 の方法 Aの工程 2 と同様にして標題化合物 (13 mg, 0.04 mmol、収率 20%) を得た。

実施例 27. N-[4-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]ブタノイル]モルフォリン

実施例 26 の方法 B工程 1 で得た 3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオン酸ジアゾメチルケトン (70 mg, 0.20 mmol) を乾燥エタノール (5 ml) に溶解し、硝酸銀 (34 mg, 0.20 mmol)、モルフォリン (0.090 ml, 1.0 mmol) を加え、20 分間加熱還流した。反応液をろ過し、固体をエタノールで洗浄した。ろ液と洗液を合わせ、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 1 : 3) で精製し、標題化合物 (42 mg, 0.098 mmol、収率 49%) を得た。

実施例 28. N-[4-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]ブタノイル]チオモルフォリン

実施例 2 6 で得た  $4 - [4 - (5, 6 - \text{ジメトキシ} - 3 - \text{メチル} - 1, 4 - \text{ベンゾキノン} - 2 - \text{イルメチル}) \text{フェニル}] - n - \text{酪酸}$  ( $50 \text{ mg}$ 、 $0.14 \text{ mmol}$ ) とチオモルフォリン ( $0.016 \text{ ml}$ 、 $0.15 \text{ mmol}$ ) を用いた他は実施例 2 4 と同様にして標題化合物 ( $15 \text{ mg}$ 、 $0.034 \text{ mmol}$ 、収率  $24\%$ ) を得た。

実施例 2 9.  $N - [4 - [4 - (5, 6 - \text{ジメトキシ} - 3 - \text{メチル} - 1, 4 - \text{ベンゾキノン} - 2 - \text{イルメチル}) \text{フェニル}] \text{ブタノイル}] \text{ピペリジン}$

実施例 2 6 で得た  $4 - [4 - (5, 6 - \text{ジメトキシ} - 3 - \text{メチル} - 1, 4 - \text{ベンゾキノン} - 2 - \text{イルメチル}) \text{フェニル}] - n - \text{酪酸}$  ( $50 \text{ mg}$ 、 $0.14 \text{ mmol}$ ) とピペリジン ( $0.015 \text{ ml}$ 、 $0.15 \text{ mmol}$ ) を用いた他は実施例 2 4 と同様にして標題化合物 ( $19 \text{ mg}$ 、 $0.045 \text{ mmol}$ 、収率  $32\%$ ) を得た。

実施例 3 0.  $N - [4 - [4 - (5, 6 - \text{ジメトキシ} - 3 - \text{メチル} - 1, 4 - \text{ベンゾキノン} - 2 - \text{イルメチル}) \text{フェニル}] \text{ブタノイル}] \text{イソプロピルアミン}$

実施例 2 6 で得た  $4 - [4 - (5, 6 - \text{ジメトキシ} - 3 - \text{メチル} - 1, 4 - \text{ベンゾキノン} - 2 - \text{イルメチル}) \text{フェニル}] - n - \text{酪酸}$  ( $50 \text{ mg}$ 、 $0.14 \text{ mmol}$ ) とイソプロピルアミン ( $0.013 \text{ ml}$ 、 $0.15 \text{ mmol}$ ) を用いた他は実施例 2 4 と同様にして標題化合物 ( $30 \text{ mg}$ 、 $0.075 \text{ mmol}$ 、収率  $54\%$ ) を得た。

実施例 3 1.  $3 - [3 - (5, 6 - \text{ジメトキシ} - 3 - \text{メチル} - 1, 4 - \text{ベンゾキノン} - 2 - \text{イルメチル}) \text{フェニル}] \text{プロピオン酸}$

$2, 3, 4, 5 - \text{テトラメトキシ} - 6 - \text{メチルベンズアルデヒド}$  ( $960 \text{ mg}$ 、 $4.00 \text{ mmol}$ ) と  $2 - (3 - \text{ブロモフェニル}) - 1 - 3 - \text{ジオキソラン}$  ( $2.3 \text{ g}$ 、 $10 \text{ mmol}$ ) を用いた他は実施例 1

と同様にして標題化合物 (300 mg、0.87 mmol) を得た。

実施例 3 2. N-[3-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]ピペリジン

実施例 3 1 で得た 3-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニ酸 (65 mg、0.19 mmol) とピペリジン (0.022 ml、0.21 mmol) を用いた他は実施例 2 4 と同様にして標題化合物 (27 mg、0.066 mmol、収率 35%) を得た。

実施例 3 3. N-[3-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]チオモルフォリン

実施例 3 1 で得た 3-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニ酸 (65 mg、0.19 mmol) とチオモルフォリン (0.022 ml、0.21 mmol) を用いた他は実施例 2 4 と同様にして標題化合物 (26 mg、0.061 mmol、収率 32%) を得た。

実施例 3 4. N-[3-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]モルフォリン

実施例 3 1 で得た 3-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニ酸 (65 mg、0.19 mmol) とモルフォリン (0.019 ml、0.21 mmol) を用いた他は実施例 2 4 と同様にして標題化合物 (29 mg、0.069 mmol、収率 36%) を得た。

実施例 3 5. N-[3-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]チオモルフォリン

ニル] プロピオニル] イソプロピルアミン

実施例 3 1 で得た 3 - [ 3 - (5, 6 -ジメトキシ - 3 -メチル - 1, 4 -ベンゾキノン - 2 -イルメチル) フェニル] プロピオニ酸 (6.5 mg、0.19 mmol) とイソプロピルアミン (0.019 ml、0.21 mmol) を用いた他は実施例 2 4 と同様にして標題化合物 (1.2 mg、0.031 mmol、収率 16%) を得た。

実施例 3 6. 3 - [ 3 - (5, 6 -ジメトキシ - 3 -メチル - 1, 4 -ベンゾキノン - 2 -イルメチル) フェニル]  
アクリル酸

3 - [ 3 - (2, 3, 4, 5 -テトラメトキシ - 6 -メチルベンジル) フェニル] アクリル酸エチルエステル (300 mg、0.75 mmol) を用いた他は実施例 2 と同様にして標題化合物 (220 mg、0.64 mmol) を得た。

実施例 3 7. N - [ 3 - [ 3 - (5, 6 -ジメトキシ - 3 -メチル - 1, 4 -ベンゾキノン - 2 -イルメチル) フェニル] アクリロイル] ピペリジン

実施例 3 6 で得た 3 - [ 3 - (5, 6 -ジメトキシ - 3 -メチル - 1, 4 -ベンゾキノン - 2 -イルメチル) フェニル] アクリル酸 (5.5 mg、0.16 mmol) 、とピペリジン (0.018 ml、0.18 mmol) を用いた他は実施例 2 4 と同様にして標題化合物 (3.0 mg、0.073 mmol、収率 46%) を得た。

実施例 3 8. N - [ 3 - [ 3 - (5, 6 -ジメトキシ - 3 -メチル - 1, 4 -ベンゾキノン - 2 -イルメチル) フェニル] アクリロイル] モルフォリン

実施例 3 6 で得た 3 - [ 3 - (5, 6 -ジメトキシ - 3 -メチル - 1, 4 -ベンゾキノン - 2 -イルメチル) フェニル] アクリル酸 (5.5 mg、0.16 mmol) 、とモルフォリン (0.016 ml、0

・ 1.8 mmol) を用いた他は実施例 24 と同様にして標題化合物 (3.6 mg、0.088 mmol、収率 55%) を得た。

実施例 39. N-[3-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]アクリロイル]イソプロピルアミン

実施例 36 で得た 3-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]アクリル酸 (5.5 mg、0.16 mmol)、とイソプロピルアミン (0.016 ml、0.18 mmol) を用いた他は実施例 24 と同様にして標題化合物 (2.1 mg、0.055 mmol、収率 34%) を得た。

実施例 40. N-[3-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]アクリロイル]チオモルフォリン

実施例 36 で得た 3-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]アクリル酸 (5.5 mg、0.16 mmol)、とチオモルフォリン (0.018 ml、0.18 mmol) を用いた他は実施例 24 と同様にして標題化合物 (3.2 mg、0.075 mmol、収率 47%) を得た。

実施例 41. 3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)安息香酸

工程 1. m-ヨード安息香酸メチルエステル

m-ヨード安息香酸 (1 g、4.03 mmol) を用いた他は、実施例 21 の方法 Bの工程 1 と同様にして標題化合物を粗生成物 (1.08 g) として得た。これは、精製することなく次の反応の原料とした。

N M R (C D C 13) : 3.92 (3 H, s), 7.18 (1 H, m), 7.88 (1 H, d, J = 8.0 Hz), 8.00 (1 H,

d, J = 7.8 Hz), 8.38 (1 H, s)

FABMS (m/z) : 263 (M + H) +

工程 2. 3-[ヒドロキシ-(2,3,4,5-テトラメトキシ-6-メチルフェニル)メチル]安息香酸メチルエスチル

方法 1

工程 1 で得た化合物 (1.08 g, 4.1 mmol) を用いた他は実施例 2 1 の方法 Bの工程 2 と同様にして標題化合物 (490 mg, 1.30 mmol、収率 32%) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.26 (3 H, s), 3.32 (3 H, s), 3.82 (3 H, s), 3.86 (3 H, s), 3.90 (3 H, s), 3.94 (3 H, s), 6.02 (1 H, d, J = 10.6 Hz), 7.39 (1 H, m), 7.47 (1 H, d, J = 7.6 Hz), 7.91 (1 H, J = 7.4 Hz), 8.04 (1 H, s)

FABMS (m/z) : 376 (M + H) +

方法 2

1.54 M t-ブチルリチウム/ペンタン溶液と、工程 1 で得られた化合物 (1.05 g, 4.00 mmol) を用いた他は実施例 2 1 の方法 Bの工程 2 と同様にして標題化合物 (684 mg, 1.28 mmol、収率 32%) を得た。

工程 3. 3-(2,3,4,5-テトラメトキシ-6-メチルベニジル)安息香酸メチルエステル

工程 2 で得られた化合物 (245 mg, 0.65 mmol) を用いた他は実施例 2 1 の方法 Bの工程 3 と同様にして標題化合物 (170 mg, 0.47 mmol、収率 72%) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.08 (3 H, s), 3.70 (3 H,

s), 3.78 (3 H, s), 3.89 (3 H, s), 3.92 (3 H, s), 3.94 (3 H, s), 4.05 (2 H, s), 7.26 - 7.32 (2 H, m), 7.83 (2 H, m)

FABMS (m/z) : 360 (M + H) +

工程 4. 3-(2, 3, 4, 5-テトラメトキシ-6-メチルベ  
ンジル) 安息香酸

工程 3 で得られた化合物 (170 mg, 0.47 mmol) を用いた他は実施例 2 1 の方法 Bの工程 4 と同様にして標題化合物 (150 mg, 0.43 mmol、収率 91%) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.09 (3 H, s), 3.71 (3 H, s), 3.79 (3 H, s), 3.92 (3 H, s), 3.94 (3 H, s), 4.06 (2 H, s), 7.33 (2 H, m), 7.90 (2 H, m)

FABMS (m/z) : 346 (M + H) +

工程 5. 3-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベン  
ゾキノン-2-イルメチル) 安息香酸

工程 4 で得られた化合物 (150 mg, 0.43 mmol) を用いた他は実施例 2 1 の方法 Bの工程 5 と同様にして標題化合物 (117 mg, 0.37 mmol、収率 86%) を得た。

実施例 4 2. N-[3-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1,  
4-ベンゾキノン-2-イルメチル) ベンゾイル  
] イソプロピルアミン

実施例 4 1 で得た 3-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル) 安息香酸 (85 mg, 0.27 mmol)、イソプロピルアミン (0.035 ml, 0.41 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (78 mg, 0.41 mmol) を乾燥塩化メチレン (3.4 ml) 中

、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン：メタノール=20:1)で精製し、標題化合物(37mg、0.10mmol、収率37%)を得た。

実施例43. N-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)ピペリジン

実施例41で得た3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)安息香酸(85mg、0.27mmol)とピペリジン(0.036ml、0.41mmol)を用いた他は実施例42と同様にして、標題化合物(40mg、0.10mmol、収率37%)を得た。

実施例44. N-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)モルフォリン

実施例41で得た3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)安息香酸(85mg、0.27mmol)とモルフォリン(0.036ml、0.41mmol)を用いた他は実施例42と同様にして、標題化合物(57mg、0.15mmol、収率54%)を得た。

実施例45. N-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)チオモルフォリン

実施例41で得た3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)安息香酸(85mg、0.27mmol)とチオモルフォリン(0.041ml、0.41mmol)を用いた他は実施例42と同様にして、標題化合物(61mg、0.15mmol、収率54%)を得た。

実施例46. N-[3-[4-(3,5,6-トリメチル-1,

4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] プロピオニル] イソプロピルアミン

3 - [4 - (3, 5, 6 - トリメチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] プロピオン酸 (25 mg, 0.08 mmol)、イソプロピルアミン (0.010 ml, 0.12 mmol)、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (28 mg, 0.12 mmol) を乾燥塩化メチレン (1 ml) 中、室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン : 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、標題化合物 (18 mg, 0.051 mmol、収率 64%) を得た。

実施例 4 7. N - [3 - [4 - (3, 5, 6 - トリメチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] プロピオニル] ピペリジン

3 - [4 - (3, 5, 6 - トリメチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] プロピオン酸 (25 mg, 0.08 mmol) とピペリジン (0.012 ml, 0.12 mmol) を用いた他は実施例 4 6 と同様にして標題化合物 (53 mg, 0.14 mmol、収率 59%) を得た。

実施例 4 8. N - [3 - [4 - (3, 5, 6 - トリメチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] プロピオニル] モルフォリン

3 - [4 - (3, 5, 6 - トリメチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] プロピオン酸 (25 mg, 0.08 mmol) とモルフォリン (0.010 ml, 0.12 mmol) を用いた他は実施例 4 6 と同様にして標題化合物 (21 mg, 0.055 mmol、収率 69%) を得た。

実施例 4 9. N - [3 - [3 - (3, 5, 6 - トリメチル - 1,

4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] プロピオニル] イソプロピルアミン

3 - [3 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] プロピオン酸 (30 mg, 0.096 mmol) とイソプロピルアミン (0.010 ml, 0.12 mmol) を用いた他は実施例 4 6 と同様にして、標題化合物 (14 mg, 0.040 mmol、収率 42%) を得た。

実施例 5 0. N - [3 - [3 - (3, 5, 6 - トリメチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] プロピオニル] ピペリジン

3 - [3 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] プロピオン酸 (30 mg, 0.096 mmol) とピペリジン (0.010 ml, 0.12 mmol) を用いた他は実施例 4 6 と同様にして、標題化合物 (19 mg, 0.050 mmol、収率 52%) を得た。

実施例 5 1. N - [3 - [3 - (3, 5, 6 - トリメチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] プロピオニル] モルフォリン

3 - [3 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] プロピオン酸 (30 mg, 0.096 mmol) とモルフォリン (0.010 ml, 0.12 mmol) を用いた他は実施例 4 6 と同様にして、標題化合物 (25 mg, 0.066 mmol、収率 69%) を得た。

実施例 5 2. 4 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル酢酸

工程 1. 4 - (2, 3, 4, 5 - テトラメトキシ - 6 - メチルベンジル) 安息香酸ジアゾメチルケトン

実施例 2 1 の方法 Aの工程 2 で得た 4 - ( 2 , 3 , 4 , 5 - テトラメトキシ - 6 - メチルベンジル) 安息香酸 (700 mg, 2.02 mmol) を用いた他は実施例 2 6 の方法 Aの工程 1 と同様にして、標題化合物 (96 mg, 0.26 mmol、収率) を得た。

N M R ( C D C 1 3 ) : 2.07 ( 3 H, s ) 3.70 ( 3 H, s ) 3.79 ( 3 H, s ) 3.92 ( 3 H, s ) 3.95 ( 3 H, s ) 4.05 ( 2 H, s ) 5.85 ( 1 H, s ) 7.18 ( 2 H, d , J = 8.0 Hz ) 7.65 ( 2 H, d , J = 8.0 Hz )

F A B M S ( m/z ) : 370 ( M ) +

工程 2. 4 - ( 5 , 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1 , 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル ) フェニル酢酸

工程 1 で得た化合物 (96 mg, 0.26 mmol) を用いた他は実施例 2 6 の方法 Aの工程 2 と同様にして、4 - ( 2 , 3 , 4 , 5 - テトラメトキシ - 6 - メチルベンジル) フェニル酢酸を粗生成物として得た。これは、精製することなく、実施例 2 6 の方法 Aの工程 3 と同様にして、標題化合物 (63 mg, 0.19 mmol) を得た。

実施例 5 3. N - [ 4 - ( 5 , 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1 , 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル ) フェニルアセチル ] モルフォリン

実施例 2 1 で得た 4 - ( 5 , 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1 , 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル ) 安息香酸 (100 mg, 0.32 mmol) を用いた他は実施例 2 6 の方法 Aの工程 1 と同様にして、4 - ( 5 , 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1 , 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル ) 安息香酸ジアゾメチルケトンを粗成生物として得た。これを精製することなく、乾燥エタノール (5 ml) に溶解し、硝酸銀 (56 mg, 0.33 mmol) 、モルフォリン (0.14 ml, 1.65 mmol) を加えて 1 時間加熱還流した。溶媒を留去して得られ

た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 3 ~ 1 : 4）で精製し、標題化合物を含む粗画分を得た。この画分を再度、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：メタノール = 20 : 1）で精製し、標題化合物（9 mg、0.02 mmol、収率 7%）を得た。

実施例 5 4. N-[4-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル) フェニルアセチル] ピペリジン

実施例 5 2 で得た 4-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル) フェニル酢酸（21 mg、0.063 mmol）とピペリジン（0.0094 ml、0.095 mmol）を用いた他は実施例 4 6 と同様にして、標題化合物（7.8 mg、0.020 mmol、収率 32%）を得た。

実施例 5 5. N-[4-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル) フェニルアセチル] チオモルフォリン

実施例 5 2 で得た 4-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル) フェニル酢酸（21 mg、0.063 mmol）とチオモルフォリン（0.0096 ml、0.095 mmol）を用いた他は実施例 4 6 と同様にして、標題化合物（5.1 mg、0.012 mmol、収率 19%）を得た。

実施例 5 6. N-[4-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル) フェニルアセチル] イソプロピルアミン

実施例 5 2 で得た 4-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル) フェニル酢酸（21 mg、0.063 mmol）とイソプロピルアミン（0.008 ml、0.095 mmol）

ol) を用いた他は実施例 4 6 と同様にして、標題化合物 (5. 1 mg、0. 014 mmol、収率 22%) を得た。

実施例 5 7. 3 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル酢酸

工程 1. 3 - (2, 3, 4, 5 - テトラメトキシ - 6 - メチルベンジル) 安息香酸ジアゾメチルケトン

実施例 4 1 の工程 4 で得た、3 - (2, 3, 4, 5 - テトラメトキシ - 6 - メチルベンジル) 安息香酸 (560 mg、1.6 mmol) を用いた他は実施例 2 6 の方法 Aの工程 1 と同様にして、標題化合物 (410 mg、1.1 mmol、収率 69%) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.08 (3H, s), 3.71 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.93 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.05 (2H, s), 5.84 (1H, s), 7.26 (1H, m), 7.32 (1H, m), 7.53 (1H, m), 7.58 (1H, m)

FABMS (m/z) : 370 (M)<sup>+</sup>

工程 2. 3 - (2, 3, 4, 5 - テトラメトキシ - 6 - メチルベンジル) フェニル酢酸

工程 1 で得た化合物 (410 mg、1.11 mmol) を用いた他は実施例 2 6 の方法 Aの工程 2 と同様にして標題化合物 (370 mg、1.03 mmol、収率 93%) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.08 (3H, s), 3.60 (2H, s), 3.68 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.00 (2H, s), 6.99 - 7.09 (3H, m), 7.21 (1H, m)

FABMS (m/z) : 360 (M)<sup>+</sup>

工程 3. 3 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベン

ゾキノン-2-イルメチル)フェニル酢酸

工程2で得た化合物(370mg、1.03mmol)を用いた他は実施例26の方法Aの工程3と同様にして標題化合物(330mg、1.00mmol、収率97%)を得た。

実施例58. N-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニルアセチル]ピペリジン

実施例57で得た3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル酢酸(90mg、0.27mmol)とピペリジン(0.040ml、0.41mmol)を用いた他は実施例46と同様にして、標題化合物(35mg、0.088mmol、収率33%)を得た。

実施例59. N-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニルアセチル]チオモルフォリン

実施例57で得た3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル酢酸(90mg、0.27mmol)とチオモルフォリン(0.040ml、0.41mmol)を用いた他は実施例46と同様にして、標題化合物(47mg、0.11mmol、収率41%)を得た。

実施例60. N-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニルアセチル]モルフォリン

実施例57で得た3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル酢酸(90mg、0.27mmol)とモルフォリン(0.035ml、0.41mmol)を用いた他は実施例46と同様にして、標題化合物(41mg、0.10mmol、収率33%)を得た。

ol、收率 37% ) を得た。

実施例 6 1. N - [ 3 - ( 5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1 , 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル ) フェニルアセチル ] イソプロピルアミン

実施例 5 7 で得た 3 - ( 5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1 , 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル ) フェニル酢酸 ( 9.0 mg, 0.27 mmol ) とイソプロピルアミン ( 0.035 ml, 0.41 mmol ) を用いた他は実施例 4 6 と同様にして、標題化合物 ( 4.3 mg, 0.12 mmol 、收率 44% ) を得た。

実施例 6 2. 4 - [ 3 - ( 5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1 , 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル ) フェニル ] - n - 酪酸

工程 1. 3 - [ 3 - ( 2, 3, 4, 5 - テトラメトキシ - 6 - メチルベンジル ) フェニル ] プロピオン酸ジアゾメチルケトン

実施例 3 1 の化合物の合成の時に中間体として得られた 3 - [ 3 - ( 2, 3, 4, 5 - テトラメトキシ - 6 - メチルベンジル ) フェニル ] プロピオン酸 ( 500 mg, 1.34 mmol ) を用いた他は実施例 2 6 の方法 Aの工程 1 と同様にして標題化合物 ( 3.30 mg, 0.83 mmol 、收率 62% ) を得た。

N M R ( C D C 1 3 ) : 2.07 ( 3 H, s ), 2.58 ( 2 H, broad ), 2.89 ( 2 H, m ), 3.65 ( 3 H, s ), 3.78 ( 3 H, s ), 3.93 ( 3 H, s ), 3.94 ( 3 H, s ), 3.98 ( 2 H, s ), 5.17 ( 1 H, broad ), 6.91 - 6.99 ( 3 H, m ), 7.16 ( 1 H, m )

F A B M S ( m/z ) : 398 ( M ) +

工程 2. 4 - [ 3 - ( 2, 3, 4, 5 - テトラメトキシ - 6 - メチルベンジル ) フェニル ] プロピオン酸ジアゾメチルケトン

チルベンジル) フェニル] - n - 酪酸

工程 1 で得た化合物 (330 mg, 0.83 mmol) を用いた他は実施例 2.6 の方法 Aの工程 2 と同様にして標題化合物 (320 mg, 0.83 mmol、収率 100%) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1. 93 (2H, m), 2. 08 (3H, s), 2. 35 (2H, m), 2. 62 (2H, m), 3. 69 (3H, s), 3. 78 (3H, s), 3. 92 (3H, s), 3. 94 (3H, s), 3. 99 (2H, s), 6. 91 - 6. 98 (3H, m), 7. 16 (1H, m)

FABMS (m/z) : 388 (M)<sup>+</sup>

工程 3. 4 - [ 3 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] - n - 酪酸

工程 2 で得た化合物 (330 mg, 0.85 mmol) を用いた他は実施例 2.6 の方法 Aの工程 3 と同様にして標題化合物 (290 mg, 0.81 mmol、収率 98%) を得た。

実施例 6.3. N - [ 4 - [ 3 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] ブタノイル] ピペリジン

実施例 6.2 で得た 4 - [ 3 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] - n - 酪酸 (73 mg, 0.20 mmol) とピペリジン (0.030 ml, 0.30 mmol) を用いた他は実施例 4.6 と同様にして標題化合物 (16 mg, 0.038 mmol、収率 19%) を得た。

実施例 6.4. N - [ 4 - [ 3 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] ブタノイル] チオモルフォリン

実施例 6 2 で得た  $4 - [3 - (5, 6\text{-ジメトキシ-3-メチル}-1, 4\text{-ベンゾキノン-2-イルメチル})\text{フェニル}] - n\text{-酪酸}$  ( $7.3\text{ mg}$ 、 $0.20\text{ mmol}$ ) とチオモルフォリン ( $0.030\text{ ml}$ 、 $0.30\text{ mmol}$ ) を用いた他は実施例 4 6 と同様にして標題化合物 ( $2.6\text{ mg}$ 、 $0.059\text{ mmol}$ 、収率  $29\%$ ) を得た。

実施例 6 5.  $N - [4 - [3 - (5, 6\text{-ジメトキシ-3-メチル}-1, 4\text{-ベンゾキノン-2-イルメチル})\text{フェニル}]$  ブタノイル] モルフォリン

実施例 6 2 で得た  $4 - [3 - (5, 6\text{-ジメトキシ-3-メチル}-1, 4\text{-ベンゾキノン-2-イルメチル})\text{フェニル}] - n\text{-酪酸}$  ( $7.3\text{ mg}$ 、 $0.20\text{ mmol}$ ) とモルフォリン ( $0.026\text{ ml}$ 、 $0.30\text{ mmol}$ ) を用いた他は実施例 4 6 と同様にして標題化合物 ( $2.8\text{ mg}$ 、 $0.066\text{ mmol}$ 、収率  $33\%$ ) を得た。

実施例 6 6.  $N - [4 - [3 - (5, 6\text{-ジメトキシ-3-メチル}-1, 4\text{-ベンゾキノン-2-イルメチル})\text{フェニル}]$  ブタノイル] イソプロピルアミン

実施例 6 2 で得た  $4 - [3 - (5, 6\text{-ジメトキシ-3-メチル}-1, 4\text{-ベンゾキノン-2-イルメチル})\text{フェニル}] - n\text{-酪酸}$  ( $7.3\text{ mg}$ 、 $0.20\text{ mmol}$ ) とイソプロピルアミン ( $0.019\text{ ml}$ 、 $0.30\text{ mmol}$ ) を用いた他は実施例 4 6 と同様にして標題化合物 ( $1.7\text{ mg}$ 、 $0.043\text{ mmol}$ 、収率  $21\%$ ) を得た。

実施例 6 7.  $3 - [2 - (5, 6\text{-ジメトキシ-3-メチル}-1, 4\text{-ベンゾキノン-2-イルメチル})\text{フェニル}]$  アクリル酸

工程 1.  $2 - [2 - [ヒドロキシ-(2, 3, 4, 5\text{-テトラメトキシ-6-メチルフェニル})\text{メチル}]$  フェニル] - 1  
, 3 - ジオキソラン

2-(2-ブロモフェニル)-1,3-ジオキソラン(2.03 g、8.90 mmol)を用いた他は実施例1の工程1と同様にして標題化合物(1.64 g、4.20 mmol、収率47%)を得た。

NMR(CDC13) : 2.14(3H, s), 3.64(3H, s), 3.79(3H, s), 3.90(3H, s), 3.96(3H, s), 4.08-4.19(2H, m), 4.43(1H, d, J=8.8 Hz), 6.37(1H, s), 6.46(1H, d, J=8.8 Hz), 6.97(1H, d, J=7.6 Hz), 7.24-7.30(2H, m), 7.70(1H, d, J=7.6 Hz)

FABMS(m/z) : 390(M+H) +

工程2. 2-[2-[アセトキシ-(2,3,4,5-テトラメトキシ-6-メチルフェニル)メチル]ベンズアルデヒド

工程1で得た化合物(640 mg、1.64 mmol)を用いた他は実施例1の工程2と同様にして標題化合物(590 mg、1.51 mmol、収率92%)を得た。

NMR(CDC13) : 2.15(3H, s) 2.17(3H, s) 3.64(3H, s) 3.79(3H, s) 3.87(3H, s) 3.95(3H, s) 7.33(1H, d, J=7.7 Hz) 7.45(1H, m) 7.53(1H, m) 7.88(1H, m) 7.94(1H, s) 10.20(1H, s)

FABMS(m/z) : 388(M+H) +

工程3. 3-[2-[アセトキシ-(2,3,4,5-テトラメトキシ-6-メチルフェニル)メチル]フェニル]アクリル酸エチルエステル

工程2で得た化合物(590 mg、1.51 mmol)を用いた他は実

施例 1 の工程 3 と同様にして標題化合物 (490 mg、1.07 mmol、収率 71%) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.32 (3H, s) 2.15 (3H, s)  
 ) 2.21 (3H, s) 3.58 (3H, s) 3.78 (3H, s)  
 ) 3.86 (3H, s) 3.94 (3H, s) 4.22 (2H, m)  
 ) 6.19 (1H, d, J = 15.7 Hz) 7.24 - 7.33 (2H, m)  
 7.49 (1H, m) 7.60 (1H, s) 7.80 (1H, d, J = 15.7 Hz)

FABMS (m/z) : 458 (M + H)<sup>+</sup>

工程 4. 3-[2-(6-メチル-2,3,4,5-テトラメトキシベンジル)フェニル]アクリル酸エチルエステル

工程 3 で得た化合物 (490 mg、1.07 mmol) を用いた他は実施例 1 の工程 4 と同様にして標題化合物 (230 mg、0.58 mmol、収率 54%) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.36 (3H, m) 2.00 (3H, s)  
 ) 3.64 (3H, s) 3.80 (3H, s) 3.92 (3H, s)  
 ) 3.96 (3H, s) 4.11 (2H, s) 4.29 (2H, m)  
 ) 6.40 (1H, d, J = 15.8 Hz) 6.71 (1H, br o a d)  
 7.19 (2H, m) 7.59 (1H, m) 8.22 (1H, d, J = 15.8 Hz)

FABMS (m/z) : 400 (M + H)<sup>+</sup>

工程 5. 3-[2-(6-メチル-2,3,4,5-テトラメトキシベンジル)フェニル]アクリル酸

工程 4 で得た化合物 (137 mg、0.34 mmol) を用いた他は実施例 2 の工程 1 と同様にして標題化合物 (71 mg、0.19 mmol、収率 56%) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.02 (3H, s) 3.64 (3H, s)

) 4. 1 2 (2 H, s) 6. 4 2 (1 H, d, J = 15. 8 Hz)  
 6. 7 5 (1 H, m) 7. 2 1 - 7. 2 5 (2 H, m) 7. 6 0 (1 H, m) 8. 3 2 (1 H, d, J = 15. 8 Hz)  
 FABMS (m/z) : 372 (M + H) <sup>+</sup>

工程 6. 3 - [ 2 - (5, 6 -ジメトキシ - 3 -メチル - 1, 4 -ベンゾキノン - 2 -イルメチル) フェニル] アクリル酸

工程 5 で得た化合物 (7.1 mg、0.034 mmol) を用いた他は実施例 2 の工程 2 と同様にして標題化合物 (2.3 mg、0.067 mmol、収率 35%) を得た。

実施例 6. 8. N - [ 3 - [ 2 - (5, 6 -ジメトキシ - 3 -メチル - 1, 4 -ベンゾキノン - 2 -イルメチル) フェニル] アクリロイル] チオモルフォリン

実施例 6. 7 で得た 3 - [ 2 - (5, 6 -ジメトキシ - 3 -メチル - 1, 4 -ベンゾキノン - 2 -イルメチル) フェニル] アクリル酸 (2.0 mg、0.058 mmol) とチオモルフォリン (0.009 ml、0.087 mmol) を用いた他は実施例 4. 6 と同様にして標題化合物 (1.0 mg、0.023 mmol、収率 40%) を得た。

実施例 6. 9. 3 - [ 2 - (5, 6 -ジメトキシ - 3 -メチル - 1, 4 -ベンゾキノン - 2 -イルメチル) フェニル] プロピオン酸

工程 1. 3 - [ 2 - (6 -メチル - 2, 3, 4, 5 -テトラメトキシベンジル) フェニル] プロピオン酸エチルエステル

実施例 6. 7 の工程 4 で得た 3 - [ 2 - (6 -メチル - 2, 3, 4, 5 -テトラメトキシベンジル) フェニル] アクリル酸エチルエステル (8.5 mg、0.21 mmol) を用いた他は実施例 1 の工程 5 と同

様にして標題化合物 (80 mg、0.20 mmol、收率 95%) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.27 (3H, m) 2.03 (3H, s)  
 ) 2.68 (2H, m) 3.11 (2H, m) 3.61 (3H, m)  
 ) 3.81 (3H, s) 3.92 (3H, s) 3.96 (3H, s)  
 ) 3.98 (2H, s) 4.17 (2H, m) 6.63 (1H, d,  
 , J = 7.6 Hz) 7.04 (1H, m) 7.11 (1H, m) 7  
 . 18 (1H, m)

FABMS (m/z) : 402 (M + H)<sup>+</sup>

工程 2. 3-[2-(6-メチル-2,3,4,5-テトラメトキシベンジル)フェニル]プロピオニ酸

工程 1 で得た化合物 (80 mg、0.20 mmol) を用いた他は実施例 1 の工程 6 と同様にして標題化合物 (63 mg、0.17 mmol、收率 85%) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.03 (3H, s) 2.75 (2H, m)  
 ) 3.12 (2H, m) 3.61 (3H, s) 3.81 (3H, s)  
 ) 3.91 (3H, s) 3.96 (3H, s) 3.98 (2H, s)  
 ) 6.65 (1H, d, J = 7.6 Hz) 7.06 (1H, m) 7  
 . 13 (1H, m) 7.20 (1H, d, J = 7.2 Hz)

FABMS (m/z) : 374 (M + H)<sup>+</sup>

工程 3. 3-[2-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニ酸

工程 2 で得た化合物 (63 mg、0.17 mmol) を用いた他は実施例 1 の工程 7 と同様にして標題化合物 (50 mg、0.15 mmol、收率 88%) を得た。

実施例 70. N-[3-[2-(5,6-ジメトキシ-3-メチ

ル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] プロピオニル] ピペリジン

実施例 6 9 で得た 3 - [ 2 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] プロピオン酸 (20 mg、0.058 mmol) とピペリジン (0.009 ml、0.087 mmol) を用いた他は実施例 4 6 と同様にして標題化合物 (8.4 mg、0.020 mmol、収率 34%) を得た。

実施例 7 1. N - [ 3 - [ 2 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] プロピオニル] モルフォリン

実施例 6 9 で得た 3 - [ 2 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] プロピオン酸 (25 mg、0.070 mmol) とモルフォリン (0.009 ml、0.11 mmol) を用いた他は実施例 4 6 と同様にして標題化合物 (10 mg、0.024 mmol、収率 34%) を得た。

実施例 7 2. N - [ 3 - [ 2 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] プロピオニル] チオモルフォリン

実施例 6 9 で得た 3 - [ 2 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] プロピオン酸 (25 mg、0.070 mmol) とチオモルフォリン (0.011 ml、0.11 mmol) を用いた他は実施例 4 6 と同様にして標題化合物 (10 mg、0.024 mmol、収率 34%) を得た。

実施例 7 3. N - [ 3 - [ 2 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] プロピオニル] イソプロピルアミン

実施例 6 9 で得た 3 - [ 2 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル

-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオン酸 (15 mg、0.044 mmol) とイソプロピルアミン (0.005 ml、0.066 mmol) を用いた他は実施例46と同様にして標題化合物 (4.7 mg、0.012 mmol、収率27%)を得た。

実施例74～189.

実施例74～189の化合物は合成機 (モリテックス株式会社) を用いて、以下の方法で製造した。

実施例1で得た3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオン酸 (100 mg、0.30 mmol) の乾燥塩化メチレン (0.3 ml) 溶液に、トリエチルアミン (0.2 ml、1.40 mmol)、アミン (0.4 mmol) の塩化メチレン (0.6 ml) 溶液、無水プロパンホスホン酸 (25%酢酸エチル溶液、0.6 ml) を順次加え、25°Cで1時間～2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、乾燥後溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン-メタノール) で精製し、目的化合物を得た。

実施例番号	構造	性状(融点°C)	FABMS(m/z)	NMR( $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ )
1		結晶(139-141) 344(M) <sup>+</sup> (EIMS)	2.09(3H, s), 2.62(2H, m), 2.89(2H, s), 3.80(2H, m), 3.99(6H, s), 6.95-7.30(4H, m)	
2		結晶(203-205) 343(M+H) <sup>+</sup>	2.09(3H, s), 3.87(2H, s), 4.00(6H, s), 6.39(1H, d), 7.22(2H, d), 7.47(2H, d), 7.73(1H, d)	
3		結晶(65-67) 414(M+H) <sup>+</sup>	2.08(3H, s), 2.57(2H, m), 2.93(2H, m), 3.30-3.40(2H, m), 3.45-3.55(2H, m), 3.55-3.65(4H, m), 3.81(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 7.10(4H, s)	
4		結晶(65-67) 429(M) <sup>+</sup> (EIMS)	2.09(3H, s), 2.25-2.65(4H, m), 2.57(2H, m), 2.91(2H, m), 3.55-4.95(2H, m), 3.81(2H, s), 3.99(6H, s), 7.12(4H, s)	
5		結晶(114-116) 446(M+H) <sup>+</sup>	2.09(3H, s), 2.10-2.20(1H, m), 2.50-2.70(4H, m), 2.70-2.85(1H, m), 3.00(2H, m), 3.60-3.80(2H, m), 3.80(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 4.40-4.55(1H, m), 7.12(4H, s)	
6		結晶(104-105) 462(M+H) <sup>+</sup>	2.10(3H, s), 2.50-2.70(4H, m), 2.85-3.00(4H, m), 3.70-3.90(4H, m), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 4.00-4.15(2H, m), 7.00-7.20(4H, m)	

実施例番号	構造	性状(融点°C)	FABMS( <i>m/z</i> )	NMR( <i>CDCl</i> <sub>3</sub> , $\delta$ )
7		結晶(63-64)	412(M+H) <sup>+</sup>	1.52(6H, m), 2.07(3H, s), 2.56(2H, m), 2.91(2H, m), 3.32(2H, m), 3.54(2H, m), 3.60(2H, s), 3.98(3H, s), 3.98(3H, s), 7.10(4H, m).
8		油状物	372(M+H) <sup>+</sup>	2.07(3H, s), 2.57(2H, m), 2.91(2H, m), 2.92(3H, s), 2.94(3H, s), 3.81(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 7.10(4H, m)
9		結晶(114-116)	386(M+H) <sup>+</sup>	1.06(6H, d), 2.07(3H, s), 2.37(2H, m), 2.90(2H, m), 3.80(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 4.00(1H, m), 5.05(1H, broad), 7.09(4H, s)
10		結晶(97-98)	388(M+H) <sup>+</sup>	2.08(3H, s), 2.45(2H, m), 2.92(2H, m), 3.33(2H, m), 3.59(2H, m), 3.80(2H, s), 3.98(6H, s), 5.67(1H, broad), 7.10(4H, m)
11		結晶(119-121)	434(M+H) <sup>+</sup>	2.06(3H, s), 2.47(2H, m), 2.94(2H, s), 3.80(2H, s), 3.98(6H, s), 4.40(2H, d, $\delta$ =5.7Hz), 5.55(1H, broad), 7.08(4H, s), 7.17(2H, m), 7.28(3H, m)
12		結晶(118-119)	448(M+H) <sup>+</sup>	2.06(3H, s), 2.37(2H, m), 2.72(2H, m), 2.88(2H, m), 3.47(2H, m), 3.80(2H, s), 3.96(3H, s), 3.97(3H, s), 5.27(1H, broad), 7.08(6H, m), 7.20-7.29(3H, m)

実施例番号	構造	性状(融点°C)	FABMS(m/z)	NMR( $CDCl_3$ , $\delta$ )
13		結晶(124-125)	412(M+H) <sup>+</sup>	2.08(3H, s), 3.17(8H, m), 3.65(2H, s), 3.99(6H, s), 6.77(1H, d, $J$ =15.4Hz), 7.18(2H, m), 7.41(2H, m), 7.64(1H, d, $J$ =15.4Hz)
14		結晶(120-121)	428(M+H) <sup>+</sup>	2.08(3H, s), 2.66(4H, m), 3.85(2H, s), 3.99(6H, s), 6.77(1H, d, $J$ =15.4Hz), 7.18(2H, m), 7.41(2H, m), 7.61(1H, d, $J$ =15.4Hz)
15		結晶(162-163)	410(M+H) <sup>+</sup>	1.50-1.75(6H, m), 2.08(3H, s), 3.45-3.75(4H, m), 3.85(2H, s), 3.99(6H, s), 6.84(1H, d, $J$ =15.4Hz), 7.17(2H, m), 7.41(2H, m), 7.59(1H, d, $J$ =15.4Hz)
16		結晶(93-94)	370(M+H) <sup>+</sup>	2.08(3H, s), 3.06(3H, s), 3.15(3H, s), 3.85(2H, s), 3.98(6H, s), 6.38(1H, d, $J$ =15.4Hz), 7.18(2H, m), 7.42(2H, m), 7.61(1H, d, $J$ =15.4Hz)
17		結晶(118-119)	384(M+H) <sup>+</sup>	1.22(6H, d, $J$ =6.5Hz), 2.08(3H, s), 3.99(6H, s), 4.21(1H, m), 5.35(1H, broad d), 6.28(1H, d, $J$ =15.6Hz), 7.17(2H, m), 7.39(2H, m), 7.55(1H, d, $J$ =15.6Hz)
18		結晶(114-115)	386(M+H) <sup>+</sup>	2.08(3H, s), 2.51(1H, broad), 3.55(2H, m), 3.80(2H, m), 3.85(2H, s), 3.98(6H, s), 6.02(1H, broad), 6.36(1H, d, $J$ =15.6Hz), 7.18(2H, m), 7.40(2H, m), 7.59(1H, d, $J$ =15.6Hz)

実施例番号	構造	性状(融点°C)	FABMS(m/z)	NMR(CDCl <sub>3</sub> , δ)
19		結晶(124-125)	432(M+H) <sup>+</sup>	2.08(3H, s), 3.85(2H, s), 3.99(6H, s), 4.57(2H, d, J=5.7Hz), 5.82(1H, m), 6.34(1H, d, J=15.6Hz), 7.17(2H, m), 7.28-7.36(5H, m), 7.39(2H, m), 7.62(1H, d, J=15.6Hz)
20		結晶(141-142)	446(M+H) <sup>+</sup>	2.08(3H, s), 2.88(2H, m), 3.65(2H, m), 3.84(2H, s), 3.99(6H, s), 5.54(1H, broad), 6.25(1H, d, J=15.6Hz), 7.16(2H, m), 7.22(3H, m), 7.32(2H, m), 7.38(2H, m), 7.55(1H, d, J=15.6Hz)
21		粉末	317(M+H) <sup>+</sup>	2.08(3H, s), 3.91(3H, s), 4.00(3H, s), 4.00(3H, s), 7.27(2H, m), 7.99(2H, m)
22		油状物	386(M+H) <sup>+</sup>	2.08(3H, s), 3.68(8H, broad), 3.86(2H, s), 4.00(6H, s), 7.22(2H, m), 7.31(2H, m)
23		油状物	358(M+H) <sup>+</sup>	1.25(6H, d, J=6.6Hz), 2.07(3H, s), 3.88(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 4.27(1H, m), 5.82(1H, broad d), 7.22(2H, m), 7.65(2H, m)
24		油状物	384(M+H) <sup>+</sup>	1.54-1.66(6H, m), 2.08(3H, s), 3.49-3.68(4H, broad), 3.86(2H, s), 4.00(6H, s), 7.19(2H, m), 7.28(2H, m)

実施例番号	構造	性状(融点°C)	FABMS( <i>m/z</i> )	NMR( <i>CDCl</i> <sub>3</sub> , $\delta$ )
25		油状物 402(M+H) <sup>+</sup>	2.08(3H, s), 2.64(4H, broad), 3.60~4.10(4H, broad), 3.86(2H, s), 4.00(6H, s), 7.21(2H, m), 7.28(2H, m)	
26		油状物 355(M+H) <sup>+</sup>	1.92(2H, m), 2.08(3H, s), 2.34(2H, m), 2.61(2H, m), 3.80(2H, s), 3.98(3H, s), 3.98(3H, s), 7.08(4H, m)	
27		油状物 428(M+H) <sup>+</sup>	1.94(2H, m), 2.08(3H, s), 2.28(2H, m), 2.62(2H, m), 3.37(2H, m), 3.62(6H, m), 3.81(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 7.08(4H, m)	
28		油状物 444(M+H) <sup>+</sup>	1.93(2H, m), 2.08(3H, s), 2.28(2H, m), 2.54~2.64(6H, m), 3.64(2H, m), 3.81(2H, s), 3.86(2H, m), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 7.08(4H, m)	
29		油状物 426(M+H) <sup>+</sup>	1.51~1.62(6H, m), 1.92(2H, m), 2.08(3H, s), 2.22(2H, m), 2.72(2H, m), 3.31(2H, m), 3.53(2H, m), 3.81(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 7.08(4H, m)	
30		粉末 400(M+H) <sup>+</sup>	1.13(6H, d, J=6.6Hz), 1.92(2H, m), 2.08(3H, s), 2.10(2H, m), 2.59(2H, m), 3.81(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 4.08(1H, m), 5.15(1H, broad), 7.08(4H, m)	

実施例番号	構造	性状(融点°C)	FABMS( <i>m/z</i> )	NMR( $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ )
31		結晶(119-121)	345( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>*</sup>	2.08(3H, s), 2.64(2H, m), 2.90(2H, m), 3.84(2H, s), 3.98(6H, s), 6.90-7.30(4H, m)
32		油状物	412( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>*</sup>	1.46-1.61(6H, m), 2.08(3H, s), 2.58(2H, m), 2.91(2H, m), 3.32(2H, m), 3.55(2H, m), 3.82(2H, s), 3.99(3H, s), 4.00(3H, s), 6.98-7.06(3H, m), 7.20(1H, m)
33		油状物	430( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>*</sup>	2.08(3H, s), 2.48(2H, m), 2.55-2.60(4H, m), 2.92(2H, m), 3.66(2H, m), 3.82(2H, s), 3.88(2H, m), 3.99(3H, s), 4.00(3H, s), 7.00-7.05(3H, m), 7.19(1H, m)
34		油状物	414( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>*</sup>	2.08(3H, s), 2.58(2H, m), 2.93(2H, m), 3.36(2H, m), 3.52-3.63(6H, m), 3.82(2H, s), 3.98(3H, s), 4.00(3H, s), 6.99-7.05(3H, m), 7.19(1H, m)
35		油状物	386( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>*</sup>	1.07(6H, d, J=6.5Hz), 2.07(3H, s), 2.38(2H, m), 2.90(2H, m), 3.81(2H, s), 3.99(3H, s), 4.00(3H, s), 5.13(1H, m), 6.98-7.04(3H, m), 7.17(1H, m)
36		粉末	343( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>*</sup>	2.11(3H, s), 3.89(2H, s), 4.00(6H, s), 6.42(1H, d, J=15.4Hz), 7.15-7.50(4H, m), 7.73(1H, d, J=15.4Hz)

実施例番号	構造	性状(融点 °C)	FABMS( <i>m/z</i> )	NMR( <i>CDCl</i> <sub>3</sub> , δ)
37		油状物	410(M+H) <sup>*</sup>	1.61-1.71(6H, m), 2.09(3H, s), 3.57-3.66(4H, broad), 3.86(2H, s), 4.00(6H, s), 6.86(1H, d, J=15.4Hz), 7.13-7.39(4H, m), 7.51(1H, d, J=15.4Hz)
38		油状物	412(M+H) <sup>*</sup>	2.05(3H, s), 3.73(8H, broad), 3.86(2H, s), 4.00(6H, s), 6.80(1H, d, J=15.4Hz), 7.15-7.37(4H, m), 7.63(1H, d, J=15.4Hz)
39		油状物	384(M+H) <sup>*</sup>	1.22(6H, d, J=6.6Hz), 2.09(3H, s), 3.84(2H, s), 3.99(3H, s), 4.00(3H, s), 4.21(1H, m), 5.42(1H, broad d), 6.31(1H, d, J=15.4Hz), 7.15-7.33(4H, m), 7.54(1H, d, J=15.4Hz)
40		油状物	428(M+H) <sup>*</sup>	2.09(3H, s), 2.68(4H, m), 3.86(2H, s), 3.94(4H, broad), 4.00(6H, s), 6.80(1H, d, J=15.4Hz), 7.14-7.33(4H, m), 7.60(1H, d, J=15.4Hz)
41		粉末	317(M+H) <sup>*</sup>	2.08(3H, s), 3.88(2H, s), 3.99(6H, s), 7.35-7.40(2H, m), 7.89-7.93(2H, m)
42		油状物	358(M+H) <sup>*</sup>	1.25(3H, s), 1.27(3H, s), 2.09(3H, s), 3.88(2H, s), 3.96(3H, s), 4.00(3H, s), 4.27(1H, m), 5.85(1H, broad), 7.26-7.33(2H, m), 7.51(1H, d, J=7.1Hz)

実施例番号	構造	性状(融点°C)	FABMS(m/z)	NMR( $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ )
43		粉末	384(M+H) <sup>+</sup> 1.50(2H, broad), 1.67(4H, broad), 2.08(3H, s), 3.30(2H, broad), 3.70(2H, broad), 3.86(2H, s), 3.99(3H, s), 4.00(3H, s), 7.20(3H, m), 7.29(1H, m)	
44		油状物	386(M+H) <sup>+</sup> 2.08(3H, s), 3.47-3.82(8H, broad), 3.86(2H, s), 3.99(6H, s), 7.21-7.33(4H, m)	
45		油状物	402(M+H) <sup>+</sup> 2.08(3H, s), 2.61-2.65(4H, broad), 3.57-3.86(6H, broad), 3.99(6H, s), 7.18-7.33(4H, m)	
46		粉末	354(M+H) <sup>+</sup> 1.05(6H, d, J=6.6Hz), 2.01(6H, s), 2.08(3H, s), 2.37(2H, m), 2.89(2H, m), 3.82(2H, s), 4.03(1H, m), 5.05(1H, broad), 7.08(4H, s)	
47		油状物	380(M+H) <sup>+</sup> 1.43-1.60(6H, broad), 2.01(6H, s), 2.09(3H, s), 2.57(2H, m), 2.90(2H, m), 3.31(2H, m), 3.54(2H, m), 3.82(2H, s), 7.10(4H, s)	
48		油状物	382(M+H) <sup>+</sup> 2.01(6H, s), 2.09(3H, s), 2.57(2H, m), 2.92(2H, m), 3.35(2H, m), 3.49(2H, m), 3.61(4H, broad), 3.83(2H, s), 7.10(4H, s)	

実施例番号	構造	性状(融点°C)	FABMS(m/z)	NMR( $CDCl_3$ , $\delta$ )
49		粉末	354(M+H) <sup>+</sup>	1.07(6H, d, $J=6.5$ Hz), 2.02(6H, s), 2.08(3H, s), 2.38(2H, m), 2.90(2H, m), 3.83(2H, s), 4.03(1H, m), 5.09(1H, broad), 7.00(3H, m), 7.16(1H, m)
50		油状物	380(M+H) <sup>+</sup>	1.46-1.62(6H, broad), 2.02(6H, s), 2.08(3H, s), 2.57(2H, m), 2.91(2H, m), 3.32(2H, m), 3.55(2H, m), 3.84(2H, s), 6.98-7.04(3H, m), 7.17(1H, m)
51		油状物	382(M+H) <sup>+</sup>	2.02(3H, s), 2.04(3H, s), 2.09(3H, s), 2.58(2H, m), 2.93(2H, m), 3.36(2H, broad), 3.52(2H, broad), 3.62(4H, broad), 3.84(2H, s), 7.01(3H, m), 7.18(1H, m)
52		油状物	331(M+H) <sup>+</sup>	2.08(3H, s), 3.63(2H, s), 3.83(2H, s), 3.98(6H, s), 7.16(2H, d, $J=7.8$ Hz), 7.21(2H, d, $J=7.8$ Hz),
53		油状物	400(M+H) <sup>+</sup>	2.07(3H, s), 3.43(2H, m), 3.51(2H, m), 3.64(4H, broad), 3.66(2H, s), 3.82(2H, s), 3.98(6H, s), 7.13(4H, m)
54		油状物	398(M+H) <sup>+</sup>	1.38(2H, broad), 1.52(2H, broad), 1.55(2H, broad), 2.08(3H, s), 3.36(2H, m), 3.55(2H, m), 3.66(2H, s), 3.82(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 7.13(4H, m)

実施例番号	構造	性状(融点/℃)	FABMS(m/z)	NMR( $CDCl_3$ , $\delta$ )
55		油状物	416(M+H) <sup>*</sup>	2.08(3H, s) 2.34(2H, m) 2.58(2H, m) 3.67(2H, s) 3.69(2H, m) 3.82(2H, s) 3.88(2H, m) 3.99(6H, s) 7.14(4H, s)
56		粉末	372(M+H) <sup>*</sup>	1.07(6H, d, $J=6.6$ Hz) 2.09(3H, s) 3.47(2H, s) 3.84(2H, s) 3.99(3H, s) 4.00(3H, s) 4.04(1H, m) 5.14(1H, broad) 7.15(4H, s)
57		油状物	331(M+H) <sup>*</sup>	2.09(3H, s) 3.62(2H, s) 3.84(2H, s) 3.99(6H, s) 7.11(3H, m) 7.24(1H, m)
58		油状物	398(M+H) <sup>*</sup>	1.34(2H, broad) 1.53(2H, broad) 1.55(2H, broad) 2.07(3H, s) 3.35(2H, m) 3.56(2H, m) 3.68(2H, s) 3.82(2H, s) 3.99(6H, s) 7.02(1H, d, $J=7.6$ Hz) 7.08(2H, m) 7.21(1H, m)
59		油状物	416(M+H) <sup>*</sup>	2.08(3H, s) 2.29(2H, m) 2.57(2H, m) 3.68(4H, m) 3.83(2H, s) 3.88(2H, m) 3.99(6H, s) 7.06(3H, m) 7.23(1H, m)
60		油状物	400(M+H) <sup>*</sup>	2.08(3H, s) 3.42(2H, m) 3.49(2H, m) 3.64(4H, s) 3.68(2H, s) 3.82(2H, s) 3.99(6H, s) 7.06(3H, m) 7.23(1H, m)

実施例番号	構造	性状(融点°C)	FABMS( <i>m/z</i> )	NMR( <i>CDCl</i> <sub>3</sub> , δ)
61		粉末	372(M+H) <sup>+</sup>	1.07(6H, d, J=6.6Hz), 2.08(3H, s), 3.49(2H, s), 3.84(2H, s), 4.00(6H, s), 4.04(1H, m), 5.14(1H, broad), 7.08(3H, m), 7.25(1H, m)
62		油状物	359(M+H) <sup>+</sup>	1.93(2H, m), 2.09(3H, s), 2.36(2H, m), 2.63(2H, m), 3.82(3H, s), 3.99(6H, s), 6.99-7.03(3H, m), 7.18(1H, m)
63		油状物	426(M+H) <sup>+</sup>	1.51-1.63(6H, m), 1.92(2H, m), 2.08(3H, s), 2.31(2H, m), 2.62(2H, m), 3.33(2H, m), 3.54(2H, m), 3.82(2H, s), 3.95(3H, s), 4.00(3H, s), 6.97-7.04(3H, m), 7.18(1H, m)
64		油状物	444(M+H) <sup>+</sup>	1.94(2H, m), 2.08(3H, s), 2.29(2H, m), 2.56-2.65(6H, m), 3.66(2H, m), 3.82(2H, s), 3.87(2H, m), 3.99(3H, s), 4.00(3H, s), 6.98-7.03(3H, m), 7.18(1H, m)
65		油状物	428(M+H) <sup>+</sup>	1.94(2H, m), 2.08(3H, s), 2.30(2H, m), 2.63(2H, m), 3.39(2H, m), 3.61-3.65(6H, m), 3.82(2H, s), 3.99(3H, s), 4.00(3H, s), 6.98-7.03(3H, m), 7.18(1H, m)
66		油状物	400(M+H) <sup>+</sup>	1.15(6H, d, J=6.5Hz), 1.93(2H, m), 2.10(3H, s), 2.10(2H, m), 2.60(2H, m), 3.81(2H, s), 3.99(6H, s), 4.09(1H, m), 5.32(1H, broad), 6.97-7.02(3H, m), 7.18(1H, m)

実施例番号	構造	性状(融点°C)	FABMS(m/z)	NMR(CDCl <sub>3</sub> , δ)
67		粉末	343(M+H) <sup>+</sup>	2.00(3H, s) 3.99(5H, s) 4.02(3H, s) 6.39(1H, d, J=15.7Hz) 6.96(1H, d, J=7.0Hz) 7.25-7.31(2H, m) 7.59(1H, d, J=7.2Hz) 8.22(1H, d, J=15.7Hz)
68		粉末	428(M+H) <sup>+</sup>	1.97(3H, s) 2.70(4H, broad) 3.97(2H, s) 3.98(2H, s) 3.99(3H, s) 4.02(3H, s) 6.75(1H, d, J=15.1Hz) 6.89(1H, m) 7.23(2H, m) 7.51(1H, m) 8.07(1H, d, J=15.1Hz)
69		油状物	345(M+H) <sup>+</sup>	2.02(3H, s) 2.77(2H, m) 3.10(2H, m) 3.85(2H, s) 3.98(3H, s) 4.03(3H, s) 6.81(1H, d, J=7.5Hz) 7.10-7.21(3H, m)
70		油状物	412(M+H) <sup>+</sup>	1.47-1.62(6H, broad) 2.00(3H, s) 2.70(2H, m) 3.10(2H, m) 3.38(2H, m) 3.58(2H, m) 3.88(2H, s) 3.98(3H, s) 4.03(3H, s) 6.78(1H, d, J=7.4Hz) 7.09(1H, m) 7.14(1H, m) 7.20(1H, m)
71		油状物	414(M+H) <sup>+</sup>	2.02(3H, s) 2.73(2H, m) 3.11(2H, m) 3.42(2H, m) 3.49(2H, m) 3.64(4H, m) 3.85(2H, s) 3.98(3H, s) 4.03(3H, s) 6.79(1H, d, J=7.5Hz) 7.10-7.19(3H, m)
72		粉末	430(M+H) <sup>+</sup>	2.02(3H, s) 2.44(2H, m) 2.60(2H, m) 2.72(2H, m) 3.10(2H, m) 3.68(2H, m) 3.85(2H, s) 3.90(2H, m) 3.98(3H, s) 4.03(3H, s) 6.79(1H, d, J=7.5Hz) 7.08-7.21(3H, m)

実施例番号	構造	性状(融点°C)	FABMS(m/z)	NMR( $CDCl_3$ , $\delta$ )
73		粉末	386(M+H) <sup>+</sup>	1.02(6H, d, J=6.6Hz) 2.06(3H, s) 2.56(2H, m) 3.08(2H, s) 3.85(2H, m) 3.97(3H, s) 4.00(1H, m) 4.04(3H, s) 5.52(1H, broad) 6.79(1H, d, J=7.4Hz) 7.10(2H, m) 7.18(1H, d, J=7.3Hz)

实施例 番号	構造	重量(收率)	性状	FABMS(m/z)	NMR( $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ )
74		38mg(29%)	油状物	442(M+H) <sup>*</sup>	1.82-1.98(4H, m), 2.08(3H, s), 2.52(2H, m), 2.93(3H, m), 3.15-3.23(1H, m), 3.33(3H, s), 3.36-3.40(1H, m), 3.50-5.53(1H, m), 3.81(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 4.24(1H, m), 7.10(4H, m)
75		34mg(25%)	粉末	460(M+H) <sup>*</sup>	1.66(1H, m), 2.07(3H, s), 2.37(2H, m), 2.53(1H, m), 2.86(2H, m), 2.96(2H, m), 3.81(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 5.46(1H, m), 5.50(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.10-7.22(5H, m)
76		36mg(27%)	油状物	442(M+H) <sup>*</sup>	1.82-1.98(4H, m), 2.08(3H, s), 2.52(2H, m), 2.92(3H, m), 3.15-3.23(1H, m), 3.33(3H, s), 3.36-3.40(1H, m), 3.50-5.54(1H, m), 3.81(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 4.24(1H, m), 7.10(4H, m)
77		79mg(58%)	油状物	456(M+H) <sup>*</sup>	1.90-2.16(4H, m), 2.08(3H, m), 2.38-2.63(2H, m), 2.93(2H, m), 3.37(1H, m), 3.56(1H, m), 3.73(3H, s), 3.81(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 4.48(1H, m), 7.12(4H, m)
78		61mg(23%)	粉末	531(M+H) <sup>*</sup>	2.17(3H, s), 2.53(3H, s), 2.63(2H, m), 2.95(2H, m), 3.24(2H, m), 3.32(2H, m), 3.54(2H, m), 3.78(2H, m), 3.80(2H, m), 3.98(6H, s), 6.84(2H, m), 7.11(4H, m), 7.89(2H, m)
79		41mg(30%)	粉末	455(M+H) <sup>*</sup>	1.43-1.60(2H, m), 1.80-1.92(2H, m), 2.08(3H, s), 2.34(1H, m), 2.58(2H, m), 2.65(1H, m), 2.89-2.97(3H, m), 3.78(1H, m), 3.81(2H, s), 3.99(6H, s), 4.59(1H, m), 5.38(1H, broad s), 5.51(1H, broad s), 7.10(4H, m)

実施例 番号	構造	重量(収率)	性状	FABMS(m/z)	NMR(CDCl <sub>3</sub> , δ)
80		59mg(38%)	粉末	517(M+H) <sup>+</sup>	1.29-1.35(2H, m), 1.82(2H, m), 2.07(3H, s), 2.09(2H, m), 2.38-2.42(2H, m), 2.76(2H, m), 2.87-2.91(2H, m), 3.47(2H, s), 3.78(1H, m), 3.80(2H, s), 3.98(6H, s), 5.14(1H, d, J=8.1Hz), 7.08(4H, s), 7.24-7.33(4H, m)
81		68mg(53%)	油状物	426(M+H) <sup>+</sup>	0.92(3H, t, J=6.5Hz), 0.96-1.10(2H, m), 1.55-1.66(3H, m), 2.08(3H, s), 2.52-2.59(3H, m), 2.89-2.94(3H, m), 3.74(1H, m), 3.81(2H, s), 3.98(3H, m), 3.99(3H, s), 4.58(1H, m), 7.07-7.13(4H, m)
82		120mg(78%)	油状物	511(M+H) <sup>+</sup>	1.10 and 1.21 (total 6H, both d, J=7.1Hz), 1.71-1.92(3H, m), 2.08(3H, s), 2.43-2.69(4H, m), 2.89-3.00(3H, m), 3.20-3.49(5H, m), 3.78(1H, m), 3.81(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 4.65(1H, m), 7.08-7.11(4H, m)
83		59mg(46%)	油状物	426(M+H) <sup>+</sup>	1.10-1.17(3H, m), 1.24-1.37(1H, broad), 1.50-1.58(5H, m), 2.08(3H, s), 2.53-2.67(2.5H, m), 2.90-3.13(2.5H, m), 3.56(0.5H, m), 3.81(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 4.06(0.5H, m), 4.52(0.5H, m), 4.93(0.5H, broad), 7.08-7.13(4H, m)
84		63mg(46%)	粉末	460(M+H) <sup>+</sup>	2.07(3H, s), 2.37(2H, m), 2.65-2.70(2H, m), 2.89(2H, m), 3.23-3.29(2H, m), 3.80(2H, s), 3.98(6H, s), 4.71(1H, m), 5.51(1H, d, J=7.4Hz), 7.07(4H, s), 7.16-7.22(4H, m)
85		69mg(54%)	油状物	426(M+H) <sup>+</sup>	0.85 and 0.88 (total 3H, both d, J=6.6Hz), 1.03-1.14(1H, m), 1.24-1.67(3H, m), 1.78(1H, m), 2.08(3H, s), 2.17-2.23(0.5H, m), 2.55-2.60(3H, m), 2.83-2.93(2.5H, m), 3.60(0.5H, m), 3.68(0.5H, m), 3.81(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 4.44(1H, m), 7.09-7.13(4H, m)

実施例番号	構造	重量(收率)	性状	FABMS( <i>m/z</i> )	NMR( <i>CDCl</i> <sub>3</sub> , <i>δ</i> )
86		20mg(15%)	油状物	440(M+H) <sup>+</sup>	1.19(6H, d, <i>J</i> =7.0Hz), 1.42-1.63(5H, m), 1.73-1.79(1H, m), 2.08(3H, s), 2.53-2.64(2H, m), 2.91-2.95(2H, m), 3.81(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 4.00(1H, broad), 4.77(1H, broad), 7.08-7.14(4H, m)
87		64mg(50%)	油状物	428(M+H) <sup>+</sup>	1.52-1.57(1H, m), 1.74-1.88(2H, m), 1.95-2.02(1H, m), 2.08(3H, s), 2.53-2.59(2H, m), 2.90-2.96(2H, m), 3.27-3.41(2H, m), 3.51-3.57(1H, m), 3.62-3.68(1H, m), 3.81(2H, s), 3.99(6H, s), 4.18-4.21(1H, m), 5.05-5.30(1H, m), 7.09-7.14(4H, m)
88		48mg(36%)	油状物	442(M+H) <sup>+</sup>	1.01-1.93(6H, m), 2.08(3H, s), 2.43-2.71(3H, m), 2.89-3.11(3H, m), 3.58-3.66(2H, m), 3.78-3.91(1H, m), 3.81(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 4.59-4.79(1H, m), 6.87(1H, broad), 7.08-7.13(4H, m)
89		120mg(86%)	油状物	464(M+H) <sup>+</sup>	2.07(3H, s), 2.58(2H, m), 2.99(2H, m), 3.81(2H, s), 3.98(6H, s), 5.94(2H, s), 6.65(1H, m), 6.71(1H, m), 6.87(1H, broad), 7.12(5H, m)
90		110mg(77%)	油状物	478(M+H) <sup>+</sup>	2.07(3H, s), 2.58(2H, m), 2.99(2H, m), 3.81(2H, s), 3.98(6H, s), 4.23(4H, broad s), 6.77(2H, m), 6.81(1H, broad), 7.12(4H, m)
91		46mg(30%)	粉末	505(M+H) <sup>+</sup>	2.07(3H, s), 2.59(2H, m), 3.00(2H, m), 3.11(4H, m), 3.84(6H, m), 3.98(6H, s), 6.85(4H, m), 7.12(4H, m), 7.28(1H, m)

実施例番号	構造	重量(收率)	性状	FABMS(m/z)	NMR( $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ )
92		136mg(52%)	油状物	524(M+H) <sup>+</sup>	2.08(3H, s), 2.68(2H, m), 3.02(2H, m), 3.81(3H, s), 3.97(6H, s), 7.12(4H, m), 7.41(1H, broad s), 7.46-7.60(4H, m), 7.78(4H, m)
93		59mg(43%)	粉末	462(M+H) <sup>+</sup>	2.08(3H, s), 2.57(3H, s), 2.67(2H, m), 3.01(2H, m), 3.81(2H, s), 3.95(6H, s), 7.13(4H, m), 7.21(1H, broad), 7.53(2H, m), 7.91(2H, m)
94		79mg(59%)	粉末	450(M+H) <sup>+</sup>	2.08(3H, s), 2.60(2H, m), 3.00(2H, m), 3.78(3H, s), 3.81(2H, s), 3.98(6H, s), 6.83(2H, m), 6.86(1H, broad), 7.12(4H, m), 7.30(2H, m)
95		63mg(45%)	粉末	463(M+H) <sup>+</sup>	2.08(3H, s), 2.58(2H, m), 2.9(6H, s), 3.00(2H, m), 3.81(2H, s), 3.98(6H, s), 6.67(2H, d, J=9.0Hz), 6.81(1H, broad), 7.12(4H, m), 7.24(2H, d, J=8.9Hz)
96		45mg(34%)	粉末	436(M+H) <sup>+</sup>	2.08(3H, s), 2.72(2H, m), 3.02(2H, m), 3.82(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 6.82(2H, d, J=4.2Hz), 6.99(1H, d, J=7.9Hz), 7.08-7.19(6H, m), 8.58(1H, broad)
97		60mg(46%)	油状物	436(M+H) <sup>+</sup>	2.12(3H, s), 2.62(2H, m), 3.00(2H, m), 3.83(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 6.61(1H, d, J=8.1Hz), 6.66(1H, broad), 6.78(1H, broad), 6.83(1H, d, J=8.1Hz), 7.11-1.17(5H, m), 8.02(1H, broad)

実施例番号	構造	重量(收率)	性状	FABMS( <i>m/z</i> )	NMR( <i>CDCl</i> <sub>3</sub> , <i>δ</i> )
98		94mg(64%)	油状物	488(M+H) <sup>*</sup>	2.08(3H, s), 2.62(2H, m), 2.99(2H, m), 3.81(2H, s), 3.98(6H, s), 7.00(1H, broad), 7.08(1H, broad), 7.12(4H, s), 7.40(2H, s)
99		120mg(84%)	油状物	480(M+H) <sup>*</sup>	2.07(3H, s), 2.61(2H, m), 3.00(2H, m), 3.75(3H, s), 3.77(3H, s), 3.98(6H, s), 6.22(1H, broad), 6.69(2H, broad), 6.95(1H, broad), 7.12(4H, m)
100		71mg(48%)	粉末	492(M+H) <sup>*</sup>	1.38(3H, m), 2.08(3H, s), 2.66(2H, m), 3.01(2H, m), 3.81(2H, s), 3.98(6H, s), 4.35(2H, m), 7.11(4H, m), 7.15(1H, broad), 7.51(2H, d, J=8.5Hz), 7.98(2H, d, J=8.7Hz)
101		63mg(41%)	粉末	510(M+H) <sup>*</sup>	2.08(3H, s), 2.61(2H, m), 3.00(2H, m), 3.81(5H, s), 3.84(6H, s), 3.98(6H, s), 6.76(2H, s), 6.98(1H, broad), 7.12(4H, m)
102		94mg(56%)	油状物	556(M+H) <sup>*</sup>	2.07(3H, s), 2.67(2H, m), 3.01(2H, m), 3.81(2H, s), 3.98(6H, s), 7.12(4H, s), 7.43(1H, broad), 7.59(1H, broad), 7.95(2H, s)
103		31mg(20%)	粉末	480(M+H) <sup>*</sup>	2.08(3H, s), 2.60(2H, m), 3.00(2H, m), 3.81(2H, s), 3.85(3H, s), 3.88(3H, s), 3.98(6H, s), 6.71(1H, m), 6.78(1H, m), 6.91(1H, broad), 7.13(4H, m), 7.31(1H, broad)

実施例番号	構造	重量(收率)	性状	FABMS(m/z)	NMR( $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ )
104		46mg(40%)	油状物	402(M+H) <sup>*</sup>	1.06(3H, d, $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.08(3H, s), 2.41-2.46(2H, m), 2.91(2H, m), 3.40-3.44(1H, m), 3.52-3.56(1H, m), 3.81(2H, s), 3.99(6H, s), 5.40(1H, m), 7.10(4H, s)
105		91mg(63%)	油状物	484(M+H) <sup>*</sup>	1.27(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$ ), 1.28-1.70(4H, m), 2.08(3H, s), 2.25(1H, m), 2.64(2H, m), 2.92(2H, m), 3.19-3.36(1H, m), 3.71(1H, m), 3.81(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 4.15-4.21(3H, m), 5.37(1H, m), 7.08-7.14(4H, m)
106		93mg(70%)	油状物	441(M+H) <sup>*</sup>	1.78(1H, m), 1.93(1H, m), 2.04(1H, m), 2.08(3H, s), 2.40(1H, m), 2.60(2H, m), 2.94(2H, m), 3.29(1H, m), 3.45(1H, m), 3.8(2H, m), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 4.58(1H, m), 5.30(1H, broad s), 6.92(1H, broad s), 7.11(4H, m)
107		110mg(76%)	油状物	484(M+H) <sup>*</sup>	1.25(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$ ), 1.29-1.48(1H, m), 1.58-1.78(2H, m), 2.02(1H, m), 2.08(3H, s), 2.25-2.43(1H, m), 2.56-2.67(2H, m), 2.78-3.0(3.5H, m), 3.28-3.34(0.5H, m), 3.66-3.75(1H, m), 3.81(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 4.11-4.16(3H, m), 4.65(0.5H, m), 7.10(4H, m)
108		140mg(90%)	粉末	512(M+H) <sup>*</sup>	2.07(3H, s), 2.61(2H, m), 3.00(2H, m), 3.81(2H, s), 3.98(6H, s), 6.92-6.98(4H, m), 7.04-7.15(6H, m), 7.30-7.38(4H, m)
109		59mg(43%)	油状物	466(M+H) <sup>*</sup>	0.98-1.76(13H, broad), 2.07(1H, broad), 2.08(3H, s), 2.56(2H, m), 2.92(2H, m), 3.14(2H, broad), 3.81(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 7.11(4H, m)

实例 番号	構造	重量(收率)	性状	FABMS( $m/z$ )	NMR( $CDCl_3$ , $\delta$ )
110		130mg(88%)	油状物	492( $M+H$ ) <sup>+</sup>	1.38(3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.07(3H, s), 2.64(2H, m), 3.00(2H, m), 3.81(2H, s), 3.98(6H, s), 4.32-4.39(3H, m), 7.12(4H, m), 7.20(1H, m), 7.36(1H, m), 7.76-7.93(3H, m)
111		72mg(52%)	粉末	459( $M+H$ ) <sup>+</sup>	2.07(3H, s), 2.63(2H, m), 3.00(2H, m), 3.71(2H, s), 3.81(2H, s), 3.99(6H, s), 7.02(1H, broad s), 7.11(4H, m), 7.25(2H, m), 7.44(2H, m)
112		130mg(94%)	粉末	462( $M+H$ ) <sup>+</sup>	1.22(6H, d, $J=6.9$ Hz), 2.07(3H, s), 2.60(2H, m), 2.86(1H, m), 3.00(2H, m), 3.81(2H, s), 3.98(6H, s), 6.96(1H, broad s), 7.09-7.16(6H, m), 7.32(2H, m)
113		60mg(41%)	粉末	490( $M+H$ ) <sup>+</sup>	0.88(3H, t, $J=6.7$ Hz), 1.27-1.35(4H, m), 1.56-1.61(2H, m), 2.07(3H, s), 2.53-2.62(4H, m), 3.00(2H, m), 3.81(2H, s), 3.98(6H, s), 6.96(1H, broad s), 7.11-7.15(6H, m), 7.31(2H, m)
114		84mg(28%)	粉末	594( $M+H$ ) <sup>+</sup>	2.08(3H, s), 2.59(2H, m), 2.98(2H, m), 3.82(2H, s), 3.98(6H, s), 5.75(1H, broad s), 6.95(1H, broad s), 7.11(4H, s), 7.58(2H, s)
115		41mg(30%)	粉末	446( $M+H$ ) <sup>+</sup>	2.08(3H, s), 2.58(2H, m), 2.99(2H, m), 3.81(2H, s), 3.86(3H, s), 3.98(6H, s), 6.76(1H, d, $J=8.6$ Hz), 6.96-7.09(3H, m), 7.11(4H, m)

実施例番号	構造	重量(收率)	性状	FABMS(m/z)	NMR( $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ )
116		92mg(62%)	粉末	492(M+H) <sup>*</sup>	0.97(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.45-1.52(2H, m), 1.71-1.78(2H, m), 2.08(3H, s), 2.59(2H, m), 3.00(2H, m), 3.81(2H, s), 3.98(6H, m), 6.82(2H, m), 7.12(4H, m), 7.29(2H, m)
117		85mg(58%)	粉末	488(M+H) <sup>*</sup>	2.08(3H, s), 2.65(2H, m), 3.00(2H, m), 3.81(2H, s), 3.98(6H, s), 7.12(5H, m), 7.54(4H, m)
118		71mg(60%)	粉末	445(M+H) <sup>*</sup>	2.08(3H, s), 2.66(2H, m), 3.00(2H, m), 3.81(2H, s), 3.99(6H, s), 7.10-7.15(5H, m), 7.53-7.60(4H, m)
119		88mg(33%)	油状物	536(M+H) <sup>*</sup>	1.60(9H, s), 2.08(3H, s), 2.63(2H, m), 2.99(2H, m), 3.81(2H, s), 3.98(6H, s), 6.99-7.13(7H, m), 7.66(1H, m), 11.12(1H, s)
120		75mg(61%)	油状物	448(M+H) <sup>*</sup>	1.40(3H, d, $J=6.8\text{Hz}$ ) 2.07(3H, s), 2.43(2H, m), 2.91(2H, m), 3.81(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 5.09(1H, m), 5.49(1H, broad) 7.07(4H, m), 7.21(2H, m) 7.24-7.33(3H, m)
121		80mg(58%)	油状物	448(M+H) <sup>*</sup>	1.40(3H, d, $J=7.0\text{Hz}$ ) 2.08(3H, s), 2.43(2H, m), 2.91(2H, m), 3.81(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 5.09(1H, m), 5.48(1H, broad) 7.07(4H, s), 7.21(2H, m) 7.25-7.33(3H, m)

実施例番号	構造	重量(收率)	性状	FABMS( <i>m/z</i> )	NMR( $CDCl_3$ , $\delta$ )
122		39mg(28%)	粉末	457(M+H) <sup>*</sup>	2.07(3H, s) 2.38-2.48(8H, m) 2.90(2H, m) 3.32(2H, m) 3.67(4H, m) 3.80(2H, s) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 5.88(1H, broad) 7.10(4H, m)
123		68mg(53%)	油状物	428(M+H) <sup>*</sup>	0.90(9H, s) 1.32(2H, m) 2.07(3H, s) 2.40(2H, m) 2.90(2H, m) 3.21(2H, m) 3.80(2H, s) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 5.19(1H, broad) 7.09(4H, s)
124		59mg(48%)	粉末	414(M+H) <sup>*</sup>	0.78(6H, m) 1.27(2H, m) 1.46(2H, m) 2.07(3H, s) 2.43(2H, m) 2.92(2H, m) 3.74(1H, m) 3.80(2H, s) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 4.96(1H, broad) 7.10(4H, m)
125		22mg(18%)	粉末	418(M+H) <sup>*</sup>	2.10(3H, s) 2.47(2H, m) 2.93(2H, m) 3.59(2H, m) 3.73(2H, m) 3.81(2H, s) 3.85(1H, m) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 5.96(1H, broad) 7.10(4H, m)
126		49mg(40%)	粉末	416(M+H) <sup>*</sup>	0.84(2H, m) 1.38(1H, m) 1.49(1H, m) 2.08(3H, s) 2.33(1H, broad) 2.46(2H, m) 2.92(2H, m) 3.52(2H, m) 3.78(1H, broad) 3.81(2H, m) 3.99(6H, s) 5.37(1H, broad) 7.10(4H, s)
127		53mg(44%)	粉末	400(M+H) <sup>*</sup>	0.80(3H, m) 1.02(3H, d, J=6.6Hz) 1.36(2H, m) 2.07(3H, s) 2.40(2H, m) 2.91(2H, m) 3.80(2H, s) 3.87(1H, m) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 5.03(1H, broad) 7.09(4H, s)

実施例番号	構造	重量(收率)	性状	FABMS(m/z)	NMR( $CDCl_3$ , $\delta$ )
128		61mg(48%)	油状物	428(M+H) <sup>+</sup>	0.86(6H, m) 1.02(3H, d, $J=6.5$ Hz) 1.12-1.27(2H, m) 1.46(1H, m) 2.07(3H, s) 2.39(2H, m) 2.90(2H, m) 3.80(2H, s) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 4.01(1H, m) 4.99(1H, broad) 7.09(4H, s)
129		62mg(45%)	粉末	456(M+H) <sup>+</sup>	0.87(3H, m) 1.03(3H, d, $J=6.5$ Hz) 1.24-1.32(10H, broad) 2.07(3H, s) 2.39(2H, m) 2.90(2H, m) 3.80(2H, s) 3.93(1H, m) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 5.03(1H, broad) 7.09(4H, s)
130		59mg(43%)	油状物	458(M+H) <sup>+</sup>	1.14(3H, d, $J=6.7$ Hz) 1.26(3H, m) 2.07(3H, s) 2.38-2.45(4H, m) 2.89(2H, m) 3.80(2H, s) 3.98(3H, s) 4.13(2H, m) 4.32(1H, m) 5.98(1H, broad) 7.09(4H, s)
131		49mg(39%)	粉末	444(M+H) <sup>+</sup>	0.87(3H, m) 1.22-1.37(6H, m) 2.08(3H, s) 2.33(1H, m) 2.46(2H, m) 2.92(2H, m) 3.48(1H, m) 3.54(1H, m) 3.81(2H, s) 3.86(1H, m) 3.99(6H, s) 5.37(1H, broad) 7.10(4H, s)
132		49mg(41%)	油状物	398(M+H) <sup>+</sup>	1.80-1.90(4H, m) 2.08(3H, s) 2.52(2H, m) 2.93(2H, m) 3.28(2H, m) 3.45(2H, m) 3.80(2H, s) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 7.11(4H, m)
133		43mg(32%)	粉末	455(M+H) <sup>+</sup>	1.39(2H, broad) 1.82(2H, broad) 2.02(2H, broad) 2.07(3H, s) 2.50(2H, m) 3.25(2H, m) 3.80(2H, s) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 4.18(1H, m) 5.87(1H, broad) 6.80(1H, broad) 7.09(4H, s)

実施例番号	構造	重量(收率)	性状	FABMS(m/z)	NMR( $CDCl_3$ , $\delta$ )
134		70mg(56%)	油状物	414(M+H) <sup>+</sup> 1.76-2.00(3H, broad) 2.08, 2.09(total 3H, both s) 2.53(2H, m) 2.93(2H, m) 3.15(0.4H, m) 3.34-3.62(3.6H, m) 3.81(2H, s) 3.98(3H, s) 3.98(3H, s) 4.46(1H, broad) 7.10(4H, m)	
135		25mg(19%)	油状物	426(M+H) <sup>+</sup> 1.08, 1.13, 1.29(total 6H, all d, J=6.4, 6.5, 6.3Hz) 1.48-1.66(2.5H, m) 1.80-1.88(0.7H, m) 1.99-2.06(1.3H, m) 2.08(3H, s) 2.53(2H, m) 2.94(2H, m) 3.81(2H, s) 3.82(1H, m) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 4.05-4.23(0.5H, m) 7.11(4H, m)	
136		79mg(60%)	粉末	440(M+H) <sup>+</sup> 1.30(2H, m) 1.45-1.58(5H, broad) 1.82(2H, broad) 2.07(3H, s) 2.18(3H, s) 2.38(2H, m) 2.90(2H, m) 3.80(2H, s) 3.91(1H, m) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 5.19(1H, broad) 7.09(4H, s)	
137		72mg(55%)	油状物	440(M+H) <sup>+</sup> 0.71(1H, m) 0.83, 0.88(total 6H, both d, J=6.6, 6.5Hz) 1.37-1.54(1.8H, broad) 1.75-1.98(2.2H, m) 2.09(3H, s) 2.40(0.7H, m) 2.58(2H, m) 2.90(2H, m) 3.05(0.3H, m) 3.30(0.2H, broad) 1.95(1H, broad) 2.09(2H, s) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 4.59(0.8H, broad) 7.11(4H, m)	
138		35mg(27%)	油状物	428(M+H) <sup>+</sup> 1.33-1.92(4.7H, m) 2.09, 2.08(total 3H, both s) 2.61(2H, m) 2.92(2H, m) 3.02-3.89(5.3H, m) 3.81(2H, s) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 7.11(4H, m)	
139		27mg(21%)	油状物	427(M+H) <sup>+</sup> 2.08(3H, s) 2.28(5H, s) 2.34(2H, m) 2.58(2H, m) 2.91(2H, m) 3.40(2H, m) 3.63(2H, broad) 3.81(2H, s) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 7.11(4H, s)	

实验例 番号	构造	重量(收率)	性状	FABMS(m/z)	NMR( $CDCl_3$ , $\delta$ )
140		140mg(95%)	油状物	491(M+H) <sup>+</sup> 3.81(2H, s). 3.98(6H, s). 7.12(6H, m). 7.36(1H, broad s). 7.49(2H, m).	
141		114mg(76%)	油状物	501(M+H) <sup>+</sup> 2.08(3H, s). 2.40(2H, m). 2.46(2H, m). 2.57(4H, m). 2.91(2H, m). 3.42(2H, m). 3.60-3.71(8H, m). 3.81(2H, s). 3.98(3H, s). 3.99(3H, s). 7.11(4H, m)	
142		44mg(33%)	油状物	441(M+H) <sup>+</sup> 2.08(3H, s). 2.62(2H, m). 2.93(2H, m). 3.15-3.65(8H, m). 3.80(2H, s). 3.98(3H, s). 3.99(3H, s). 7.11(4H, m). 8.06(1H, m)	
143		80mg(59%)	油状物	455(M+H) <sup>+</sup> 2.08(3H, s). 2.11(3H, s). 2.61(2H, m). 2.93(2H, m). 3.29-3.65(8H, m). 3.81(2H, s). 3.99(6H, s). 7.11(4H, m)	
144		57mg(42%)	油状物	455(M+H) <sup>+</sup> 1.25-1.92(4H, m). 2.09(3.8H, m). 2.38(0.7H, m). 2.53-2.72(2.5H, m). 2.90(2H, m). 3.30-3.42(1.4H, m). 3.66-3.71(0.7H, m). 3.81(3H, m). 3.97-3.98, 4.00(total 6H, all s). 4.51(0.2H, broad s). 5.30(1H, broad s). 5.80(0.2H, broad s). 6.47(0.6H, broad s). 7.10(4H, m)	
145		102mg(74%)	油状物	460(M+H) <sup>+</sup> 1.85(2H, m). 2.07(3H, s). 2.57(2H, broad). 2.77(2H, m). 2.93(2H, m). 3.73(2H, m). 3.79(2H, s). 3.98(3H, s). 3.99(3H, s). 6.98-7.16(4H, m)	

実施例番号	構造	重量(收率)	性状	FABMS(m/z)	NMR( $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ )
146		110mg(76%)	油状物	484(M+H) <sup>+</sup>	1.25(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$ ), 1.55-1.64(2H, m), 1.83-1.94(2H, m), 2.08(3H, s), 2.49(1H, m), 2.58(2H, m), 2.80(1H, m), 2.9(2H, m), 3.03(1H, m), 3.75(1H, m), 3.81(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 4.14(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.42(1H, m), 7.11(4H, m)
147		91mg(63%)	油状物	485(M+H) <sup>+</sup>	1.27(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.08(3H, s), 2.59(2H, m), 2.92(2H, m), 3.36(2H, m), 3.44(2H, m), 3.60(2H, m), 3.8(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 4.15(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$ ), 7.11(4H, m)
148		90mg(62%)	油状物	489(M+H) <sup>+</sup>	2.07(3H, s), 2.63(2H, m), 2.94(2H, m), 3.06(2H, m), 3.12(2H, m), 3.5(2H, m), 3.8(4H, m), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 6.91(3H, m), 7.11(4H, m), 7.28(2H, m)
149		107mg(71%)	油状物	502(M+H) <sup>+</sup>	0.98-1.17(2H, m), 1.64-1.73(3H, m), 2.08(3H, s), 2.47-2.58(5H, m), 2.86-2.92(3H, m), 3.76(1H, m), 3.81(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 4.61(1H, m), 7.08-7.30(9H, m)
150		76mg(52%)	油状物	490(M+H) <sup>+</sup>	2.07(3H, s), 2.63(2H, m), 2.95(2H, m), 3.50(6H, m), 3.75(2H, m), 3.8(2H, s), 3.98(3H, s), 3.99(3H, s), 6.65(2H, m), 7.11(4H, m), 7.50(1H, m), 8.18(1H, m)
151		74mg(48%)	粉末	486(M+H-H <sub>2</sub> O) <sup>+</sup>	1.70-1.79(4H, m), 2.00(1H, m), 2.07(3H, s), 2.63(2H, m), 2.94(2H, m), 3.09(1H, m), 3.41-3.48(1H, m), 3.66(1H, m), 3.79(2H, s), 3.98(6H, s), 4.59(1H, m), 7.12(4H, m), 7.28-7.45(5H, m)

実施例 番号	構造	重量(收率)	性状	FABMS(m/z)	NMR( $CDCl_3$ , $\delta$ )
152		107mg(70%)	油状物	503(M+H) <sup>+</sup> 3.49(2H, s) 3.62(2H, m) 3.81(2H, s) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 7.10(4H, s) 7.26-7.34(5H, m)	2.08(3H, s) 2.32-2.41(4H, m) 2.57(2H, m) 2.91(2H, m) 3.38(2H, m)
153		118mg(80%)	油状物	491(M+H) <sup>+</sup> 3.79(4H, m) 3.98(6H, s) 6.54(1H, m) 7.12(4H, m) 8.32(2H, d, J=4.6Hz)	2.07(3H, s) 2.64(2H, m) 2.95(2H, m) 3.44(2H, m) 3.71(4H, m)
154		140mg(86%)	油状物	520(M+H-H <sub>2</sub> O) <sup>+</sup> 3.07(1H, m) 3.36-3.45(1H, m) 3.65(1H, m) 3.79(2H, s), 4.59(1H, s), 4.98(6H, m) 7.11(4H, m) 7.35(4H, m)	1.68-1.79(4H, m) 1.94(1H, m) 2.07(3H, s) 2.62(2H, m) 2.94(2H, m)
155		81mg(63%)	油状物	428(M+H) <sup>+</sup> 3.66(1H, m) 3.99(6H, s) 4.12(1H, broad) 7.11(4H, m)	1.27(1H, m) 1.41(1H, m) 1.75(1H, broad) 1.85(1H, broad) 2.09(3H, s) 2.59(2H, m) 2.92(2H, m) 3.12(2H, m) 3.63(1H, broad) 3.81(2H, s)
156		77mg(58%)	油状物	442(M+H) <sup>+</sup> 3.81(2H, s) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 4.45(1H, d, J=13.2Hz) 7.11(4H, s)	1.12(3H, d, J=6.3Hz) 1.18(3H, d, J=6.2Hz) 2.09(3H, s) 2.28(1H, m) 2.57(2H, m) 2.68(1H, m) 2.92(2H, m) 3.31(1H, broad) 3.43-3.52(2H, broad)
157		62mg(47%)	油状物	442(M+H) <sup>+</sup> 3.81(2H, s) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 4.32(0.4, broad)	1.18-1.19(5.4H, broad) 2.08, 2.09(total 3H, both s) 2.33(0.5H, broad) 2.61(2H, m) 2.80(0.8H, m) 2.92(2H, m) 3.26-3.53(3.9H, broad) 3.76(1H, m) 7.11(4H, m)

実施例番号	構造	重量(收率)	性状	FABMS(m/z)	NMR( $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ )
158		59mg(50%)	油状物	396(M+H) <sup>+</sup> 2.08(3H, s) 2.53(2H, m) 2.96(2H, m) 3.81(2H, s) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 4.13(2H, broad) 4.23(2H, broad) 5.75(1H, m) 5.86(1H, m) 7.12(4H, m)	
159		60mg(49%)	油状物	410(M+H) <sup>+</sup> 2.08(3H, s) 2.11(2H, broad) 2.59(2H, m) 2.93(2H, m) 3.44(1H, m) 3.63(1H, m) 3.80(2H, s) 3.84(1H, m) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 4.05(1H, m) 5.63(1H, broad) 5.83(1H, broad) 7.11(4H, m)	
160		24mg(18%)	油状物	456(M+H) <sup>+</sup> 1.33(1H, m) 1.54-1.70(6H, m) 1.89(1H, m) 2.08(3H, s) 2.63(2H, m) 2.83-2.94(3H, m) 3.20(1H, m) 3.55-3.65(2H, m) 3.8(2H, m) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 4.85(1H, broad) 7.11(4H, m)	
161		74mg(54%)	油状物	456(M+H) <sup>+</sup> 0.9-1.35(3H, broad) 1.51(2H, m) 1.60-1.73(3H, m) 2.08(3H, s) 2.54(3H, m) 2.91(3H, m) 3.69(2H, m) 3.74(1H, m) 3.81(2H, s) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 4.61(1H, broad) 7.10(4H, m)	
162		40mg(29%)	油状物	457(M+H) <sup>+</sup> 2.08(3H, s) 2.38(2H, m) 2.45(2H, m) 2.52-2.60(4H, m) 2.92(2H, m) 3.40(2H, m) 3.63(4H, m) 3.81(2H, s) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 7.10(4H, m)	
163		80mg(51%)	油状物	519(M+H) <sup>+</sup> 2.10(3H, s) 2.63(2H, m) 2.93-3.01(6H, m) 3.58(2H, m) 3.80(4H, s) 3.87(3H, s) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 6.87-6.93(3H, m) 7.03(1H, m) 7.12(4H, m)	

实施例 番号	构造	重量(收率)	性状	FABMS(m/z)	NMR( $CDCl_3$ , $\delta$ )
164		88mg(58%)	油状物	507(M+H) <sup>+</sup> 3.77(2H, m) 3.80(2H, s) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 6.86(2H, m) 6.98(2H, m) 7.11(4H, m)	2.07(3H, s) 2.63(2H, m) 2.95(4H, m) 3.03(2H, m) 3.53(2H, m) 3.77(2H, m) 3.80(2H, s) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 6.86(2H, m)
165		112mg(76%)	油状物	495(M+H) <sup>+</sup> 3.80(2H, s) 3.84(1H, m) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 4.70(1H, m) 7.11(4H, m)	1.38-1.88(10H, m) 2.08(3H, s) 2.47-2.60(8H, m) 2.90(3H, m) 3.80(2H, s) 3.84(1H, m) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 4.70(1H, m)
166		64mg(50%)	油状物	428(M+H) <sup>+</sup> 3.81(2H, s) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 4.21(1H, m) 5.06(1H, m) 7.11(4H, m)	1.55(1H, m) 1.78(1H, m) 1.86(1H, m) 2.00(1H, m) 2.08(3H, s) 2.57(2H, m) 2.94(2H, m) 3.35(2H, m) 3.54(1H, m) 3.65(1H, m)
167		98mg(63%)	油状物	520(M+H) <sup>+</sup> 3.78-3.86(9H, m) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 4.46(0.8H, s) 4.66(1.2H, s) 6.49, 6.60, 6.63(totaal 2H, all s) 7.10(4H, m)	2.08(3H, s) 2.66(2H, m) 2.73(2H, m) 2.93(2H, m) 3.58(1.2H, m) 3.78-3.86(9H, m) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 4.46(0.8H, s) 4.66(1.2H, s)
168		83mg(52%)	油状物	530(M+H) <sup>+</sup> 3.75(2H, s) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 4.23(1H, m) 7.09(4H, m) 7.24-7.31(3H, m) 7.38(2H, m)	1.67(1H, m) 1.91(3H, s) 2.06(3H, s) 2.08(1H, m) 2.36(2H, m) 2.57(2H, m) 2.89(2H, m) 3.08(1H, m) 3.33(1H, m) 3.54(1H, m)
169		95mg(69%)	油状物	460(M+H) <sup>+</sup> 3.81(2.8H, m) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 4.53(0.8H, s) 4.73(1.2H, s) 7.01-7.20(8H, m)	2.08(3H, s) 2.67(2H, m) 2.82(2H, m) 2.95(2H, m) 3.59(1.2H, m) 3.81(2.8H, m) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 4.53(0.8H, s) 4.73(1.2H, s)

実施例 番号	構造	重量(收率)	性状	FABMS(m/z)	NMR( $CDCl_3$ , $\delta$ )
170		98mg(77%)	油状物	426(M+H) <sup>+</sup> 3.64(2H, m) 3.80(2H, s) 3.87(2H, m) 3.99(6H, s) 7.12(4H, m)	2.08(3H, s) 2.26(2H, m) 2.42(2H, m) 2.68(2H, m) 2.94(2H, m)
171		80mg(67%)	粉末	400(M+H) <sup>+</sup> 7.09(4H, s)	0.82(6H, d, J=6.6Hz) 1.67(1H, m) 2.07(3H, s) 2.44(2H, m) 2.9(2H, m) 3.03(2H, m) 3.80(2H, s) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 5.3(1H, broad)
172		107mg(89%)	粉末	400(M+H) <sup>+</sup> 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 5.07(1H, broad)	1.27(9H, s) 2.07(3H, s) 2.33(2H, m) 2.88(2H, m) 3.81(2H, s) 7.09(4H, s)
173		86mg(69%)	粉末	414(M+H) <sup>+</sup> 5.24(1H, broad) 7.09(4H, s)	0.88(6H, d, J=6.6Hz) 1.31(2H, m) 1.52(1H, m) 2.07(3H, s) 2.41(2H, m) 2.9(2H, m) 3.22(2H, m) 3.80(2H, s) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s)
174		79mg(60%)	粉末	428(M+H) <sup>+</sup> 5.29(1H, broad) 7.09(4H, s)	0.88(3H, m) 1.27(6H, broad) 1.42(2H, broad) 2.07(3H, s) 2.41(2H, m) 2.91(2H, m) 3.20(2H, m) 3.80(2H, s) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s)
175		65mg(50%)	粉末	426(M+H) <sup>+</sup> 3.81(2H, s) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 5.11(1H, broad) 7.09(4H, s)	0.99(2H, broad) 1.12(1H, broad) 1.32(2H, broad) 1.61(3H, broad) 1.81(2H, broad) 2.07(3H, s) 2.39(2H, m) 2.90(2H, m) 3.72(1H, m)

実施例 番号	構造	重量(收率)	性状	FABMS(m/z)	NMR( $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ )
176		67mg(54%)	粉末	412(M+H) <sup>*</sup>	1.23(2H, m) 1.56(4H, m) 1.91(2H, m) 2.07(3H, s) 2.38(2H, m) 2.90(2H, m) 3.81(2H, s) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 4.15(1H, s) 5.18(1H, broad) 7.09(4H, s)
177		61mg(53%)	粉末	384(M+H) <sup>*</sup>	0.37(2H, m) 0.72(2H, m) 2.08(3H, s) 2.37(2H, m) 2.64(1H, m) 2.89(2H, m) 3.81(2H, s) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 5.39(1H, broad) 7.08(4H, s)
178		66mg(55%)	粉末	398(M+H) <sup>*</sup>	0.13(2H, m) 0.45(2H, m) 0.86(1H, m) 2.08(3H, s) 2.44(2H, m) 2.92(2H, m) 3.06(2H, m) 3.81(2H, s) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 5.39(1H, broad) 7.10(4H, s)
179		65mg(52%)	粉末	420(M+H) <sup>*</sup>	2.08(3H, s) 2.62(2H, m) 3.01(2H, m) 3.81(2H, s) 3.98(6H, s) 6.96(1H, broad) 7.12(5H, m) 7.30(2H, m) 7.42(2H, d, J=8.0Hz)
180		73mg(56%)	油状物	435(M+H) <sup>*</sup>	2.07(3H, s) 2.55(2H, m) 2.96(2H, m) 3.80(2H, s) 3.98(3H, s) 3.98(3H, s) 4.54(2H, d, J=4.9Hz) 6.65(1H, broad) 7.10(4H, m) 7.20(2H, m) 7.65(1H, m) 8.51(1H, m)
181		45mg(35%)	油状物	435(M+H) <sup>*</sup>	2.08(3H, s) 2.49(2H, m) 2.94(2H, m) 3.81(2H, s) 3.99(6H, s) 4.41(2H, d, J=5.9Hz) 5.67(1H, broad) 7.08(4H, s) 7.24(1H, m) 7.50(1H, d, J=7.6Hz) 8.44(1H, s) 8.51(1H, d, J=4.7Hz)

実施例番号	構造	重量(吸率)	性状	FABMS(m/z)	NMR( $CDCl_3$ , $\delta$ )
182		67mg(51%)	粉末	435(M+H) <sup>+</sup>	2.08(3H, s) 2.54(2H, m) 2.96(2H, m) 3.82(2H, s) 3.99(6H, s) 4.41(2H, d, $J=6.1\text{Hz}$ ) 5.75(1H, broad) 7.04(2H, d, $J=5.5\text{Hz}$ ) 7.10(4H, s) 8.51(2H, d, $J=5.9\text{Hz}$ )
183		83mg(65%)	油状物	426(M+H) <sup>+</sup>	1.51(4H, broad) 1.66(4H, broad) 2.08(3H, s) 2.57(2H, m) 2.93(2H, m) 3.36(2H, m) 3.52(2H, m) 3.81(2H, s) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 7.11(4H, m)
184		16mg(56%)	粉末		(DMSO-d6) 1.96(3H, s), 2.58(2H, m), 2.83(2H, m), 3.74(2H, s), 3.87(3H, s), 3.88(3H, s), 6.78(1H, m), 6.99(1H, s), 7.07(2H, m), 7.14(2H, m), 7.55(1H, m), 9.77(1H, s)
185		116mg(87%)	油状物	450(M+H) <sup>+</sup>	2.07(3H, s) 2.67(2H, m) 3.01(2H, m) 3.8(2H, s) 3.84(3H, s) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 6.85(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$ ) 6.96(1H, m) 7.02(1H, m) 7.10(2H, d, $J=8.1\text{Hz}$ ) 7.15(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$ ) 7.69(1H, broad) 8.37(1H, d, $J=7.8\text{Hz}$ )
186		112mg(83%)	油状物	450(M+H) <sup>+</sup>	2.07(3H, s) 2.61(2H, m) 3.00(2H, m) 3.79(3H, s) 3.81(2H, s) 3.98(6H, s) 6.65(1H, broad) 6.85(1H, broad) 6.96(1H, broad) 7.10(5H, m) 7.25(1H, broad)
187		108mg(76%)	油状物	480(M+H) <sup>+</sup>	2.07(3H, s) 2.64(2H, m) 3.00(2H, m) 3.79(3H, s) 3.81(3H, s) 3.83(2H, s) 3.98(3H, s) 3.99(3H, s) 6.45(2H, m) 7.13(4H, m) 7.47(1H, broad s) 8.23(1H, m)

実施例番号	構造	重量(收率)	性状	FABMS(m/z)	NMR( $\text{CDCl}_3, \delta$ )
188		103mg(77%)	粉末	451(M+H) <sup>+</sup>	2.08(3H, s) 2.62(2H, m) 3.00(2H, m) 3.81(2H, s) 3.90(3H, s) 3.98(6H, s) 6.71(1H, d, J=8.9Hz) 6.87(1H, broad) 7.13(4H, m) 7.81(1H, m) 8.02(1H, m)
189		84mg(64%)	粉末	436(M+H) <sup>+</sup>	(DMSO-d6) 1.96(3H, s), 2.83(2H, m), 3.74(2H, s), 3.87(3H, s), 3.88(3H, s), 6.66(2H, m), 7.07(1H, s), 7.07(2H, m), 7.13(2H, m), 9.13(1H, s), 9.61(1H, s)

### 実験例 1. ゲルシフト法

ゲルシフト法によって、h i N O S 遺伝子の 5' - フランкиング領域〔転写開始点の上流 1 3 1 塩基～9 7 塩基（- 1 3 1 番～- 9 7 番）；配列番号：1〕に存在する N F -  $\kappa$  B 結合配列〔転写開始点の上流 1 1 5 塩基～1 0 6 塩基（- 1 1 5 番～- 1 0 6 番）、配列番号：1 における 1 7 番 (G) ～2 6 番 (C) 〕に結合する蛋白質を、サイトカイン刺激によって認めることができる。

ゲルシフト法は、本配列（配列番号：1）をディゴキシゲニン（D I G）化し、A T C C (C C L 1 8 5) から入手した A 5 4 9 細胞から抽出した核画分とインキュベートし、7. 5 % ポリアクリルアミドゲルを用いて 4 °C で電気泳動することによって行なった。また、細胞の核画分は細胞を無刺激ならびに I L - 1  $\beta$  (1 ng/ml) および C M (ヒト I L - 1  $\beta$  (1 ng/ml) + ヒト I F N -  $\gamma$  (1 0 0 0 U/ml) + ヒト T N F -  $\alpha$  (5 0 0 ng/ml) ) で 4 時間刺激した細胞をシュライバーらの方法 (Auphan, N., DiDonato, J. A., Rosette, C., Helmburg, A. and Karin, M. (1995) Science 270, 286-290) で抽出した。電気泳動の終わったゲル中の D N A を電気転写法を用いてナイロン膜に移し替え、化学発光する D I G 認識抗体で D I G 化された D N A を検出する。

図 1 は、その結果を示したものであるが、本配列には非刺激時の A 5 4 9 核画分にも非特異的に結合する蛋白質 (A) が認められることがわかった。しかし、I L - 1  $\beta$  や C M 刺激によって強い別の結合蛋白質 (B) が結合するようになることがわかった。これらのことから、本細胞は、サイトカイン刺激によって N F -  $\kappa$  B が活性化されることが示された。

この実験条件において、実施例 4 で得られた本発明にかかわる化合物 (2 0 micro g / ml) を添加しておくと、C M の刺激による A

549細胞のNF- $\kappa$ Bの活性化が抑制されていることが明らかとなつた(図2)。

実験例2. NF- $\kappa$ B結合配列によって制御されているルシフェラーゼプラスミド(pNF $\kappa$ B-Luc、ストラタジーン社、米国)を安定導入したヒト肺癌由来株細胞A549(A549/NF- $\kappa$ B Luc)に対する反応

A549細胞にリポフェクトアミン(ライフテックオリエンタル社、東京)を用いて、常法に従いpNF $\kappa$ B-LucとpSV2neo(クローンテック社、米国)を同時にトランスフェクションし、G418硫酸塩(1mg/ml、ライフテックオリエンタル社)を培地に添加することでpNF $\kappa$ B-Lucが安定導入された細胞A549/NF- $\kappa$ B Lucを選択した。

A549/NF- $\kappa$ B LucをIL-1 $\beta$ (1ng/ml)もしくはTNF- $\alpha$ (500ng/ml)で4時間刺激した場合において、実施例4で得られた化合物は、NF- $\kappa$ Bの活性化で制御されているルシフェラーゼの活性を抑制することが確認でき明らかになった(図3)。ルシフェラーゼ活性はルシフェラーゼアッセイシステム(プロメガ社、米国)を用いて測定した。また、IC50値を実施例7及び9の化合物とともに表1に示した。

表 1

被検化合物	IC50 (μM)		被検化合物	IC50 (μM)	
	IL-1刺激	TNF刺激		IL-1刺激	TNF刺激
実施例 3	29		実施例 6 5	12	
実施例 4	10	10	実施例 6 6	3	
実施例 7	4	10	実施例 7 0	44	
実施例 9	3	4	実施例 7 1	56	
実施例 2 3	42		実施例 7 2	42	
実施例 2 7	15		実施例 7 3	34	
実施例 2 8	14		実施例 7 6	14	
実施例 2 9	13		実施例 7 9	13	
実施例 3 0	14		実施例 8 1	5	
実施例 3 2	24		実施例 8 3	1	
実施例 3 3	28		実施例 8 5	5	
実施例 3 4	29		実施例 9 4	1	
実施例 3 5	8		実施例 9 6	17	
実施例 3 7	49		実施例 1 0 3	10	
実施例 3 9	39		実施例 1 0 4	12	
実施例 4 2	22		実施例 1 0 5	16	
実施例 4 3	21		実施例 1 0 6	7	
実施例 4 4	39		実施例 1 1 1	14	
実施例 4 5	17		実施例 1 1 3	16	
実施例 4 6	17		実施例 1 2 0	2	
実施例 4 7	21		実施例 1 2 1	7	
実施例 4 8	18		実施例 1 2 8	19	
実施例 4 9	28		実施例 1 3 6	18	
実施例 5 0	16		実施例 1 3 7	7	
実施例 5 1	18		実施例 1 4 7	47	
実施例 5 3	8		実施例 1 4 8	25	
実施例 5 4	5		実施例 1 5 1	20	
実施例 5 5	7		実施例 1 5 4	28	
実施例 5 6	5		実施例 1 6 3	19	
実施例 5 8	13		実施例 1 6 7	15	
実施例 5 9	12		実施例 1 6 8	9	
実施例 6 0	18		実施例 1 6 9	43	
実施例 6 1	24		実施例 1 7 3	36	
実施例 6 3	2		実施例 1 7 5	19	
実施例 6 4	5		実施例 1 8 9	28	

実験例 3. リポ多糖 (LPS) 刺激によるNOおよびTNF- $\alpha$ 産生への影響

種々の細胞をLPSで刺激すると、NF- $\kappa$ Bの活性化によって、NDSやTNF- $\alpha$ などに代表されるタンパク質が発現誘導され、その細胞は、NOやTNF- $\alpha$ を産生するようになる。

NOを産生していることを間接的に知る方法として、ジアゾ化反

応を利用したグリース法が知られている。グリース法は、ナフチルエチレンジアミンとスルファニル酸を混合したグリース試薬と培養液中のNO<sub>2</sub>イオンを反応させてその発色を540nmの吸収で測定する。この方法によって、24時間後の細胞培養液中に蓄積されたNO量を測定した結果、LPS (10 micro g/ml) で刺激をしたマウスマクロファージ由来RAW264.7細胞 (ATCC、TIB-71) から遊離されてくるNOの產生を実施例4で得られた化合物が抑制することが明らかとなった(図4A)。

さらに、バイオトラック・マウスTNF- $\alpha$  ELISAキット(アマシャムライフサイエンス社、英国)で測定した結果、実施例4で得られた化合物は、LPS (10 micro g/ml) で4時間刺激をしたRAW264.7細胞から遊離されてくるTNF- $\alpha$ の產生をも抑制することが明かとなった(図4B)。

また、実施例で示される化合物の阻害活性をIC50値として表2に示した。

表2

被検化合物	IC50 (μM)	
	NO 產生	TNF- $\alpha$ 產生
実施例4	21	21
実施例7	15	22
実施例9	10	16
実施例35	19	19
実施例53	19	19
実施例81	13	13
実施例83	6	9
実施例85	21	26
実施例94	9	11
実施例103	31	31
実施例106	17	25
実施例120	7	11
実施例121	13	17
実施例137	20	20
実施例168	17	17

さらにこれらの抑制のメカニズムは、RAW264.7細胞から

抽出したmRNAを逆転写酵素-ポリメラーゼ連鎖反応(RT-PCR)法で検出したところiNOSおよびTNF- $\alpha$ の遺伝子発現レベルでの抑制であることが確認された(図5)。

実験例4. ラットカラゲニン足蹠浮腫に対する抑制効果

実験方法

実験には、体重が90～120gのWistar系雄性ラット(5週齢)を用いた。1週間の馴化飼育をし、以下の1群8匹の群分けを行った。

被験物質群1：化合物1(実施例4)30mg/kg

被験物質群2：化合物2(実施例7)50mg/kg

対照群：5%ジメチルスルホオキシド

被験物質を1回腹腔内投与し、その2時間後動物の右後肢足蹠に起炎剤0.1mlを1回皮内投与して足蹠浮腫を誘発する。被験物質の投与容量は、10ml/kgとし、実験当日の体重値を基に算出する。対照群には、5%ジメチルスルホオキシドを同容量投与する。起炎剤としては、カラゲニン(CARRAGEENAN Lambda、シグマケミカル社)を日局生理食塩水に懸濁し、1%カラゲニン懸濁液として使用した。足容量は、被験物質投与前、起炎剤投与後1, 2, 3及び4時間後に右後肢足容量をボリュームメータ(TK-101、ユニコム製)で測定した。また、以下の方法によって浮腫率および浮腫抑制率を算出した。本発明の化合物の浮腫に対する抑制効果が示された(図6及び図7)。

$$\text{浮腫率(%)} = (\text{起炎剤投与後の足容積} - \text{被験物質投与前の足容積}) / \text{被験物質投与前の足容積} \times 100$$

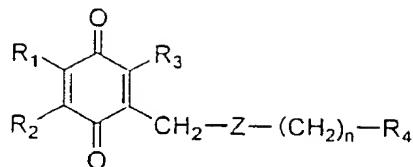
$$\text{浮腫抑制率(%)} = (\text{対照群の平均浮腫率} - \text{被験物質群の平均浮腫率}) / \text{対照群の平均浮腫率} \times 100$$

**産業上の利用可能性**

本発明にかかる化合物は、NF- $\kappa$ Bの活性化を阻害することができるため、NF- $\kappa$ Bの活性化に起因する疾患、例えば種々の炎症メディエーターの過剰産生やウイルスの増殖に起因する疾患に対する予防薬および治療薬として有効である。本発明のNF- $\kappa$ B阻害剤は、具体的には、例えば、NOやTNF- $\alpha$ の過剰産生に起因する疾患、例えば、敗血症ショック、変形性関節症、慢性関節リウマチ、悪液質、多臓器不全、炎症性腸疾患、マラリア、後天性免疫不全症候群、ヒトT細胞白血病、髄膜炎、肝炎、II型糖尿病、多発性硬化症、ベーチェット病、全身性紅斑性狼瘡、全身性エリテマトーデス、虚血性心疾患、アルツハイマー病などに対する治療及び予防薬として有用である。

## 請求の範囲

## 1. 次の一般式 (I) :

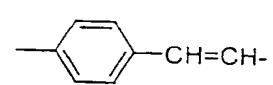
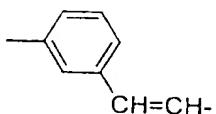
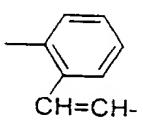
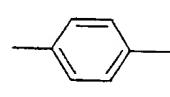
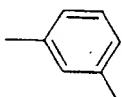
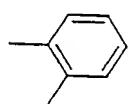


(I)

(式中、

$\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$  および  $\text{R}_3$  は各々独立に、水素原子、炭素数 1 ~ 5 のアルキル基または炭素数 1 ~ 5 のアルコキシ基であり；

$\text{R}_4$  は水素原子、ヒドロキシメチル基、アルキル基、またはエステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基であり；  
 $\text{Z}$  は、



であり；

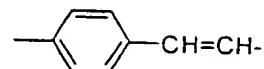
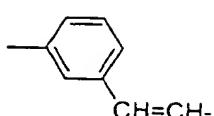
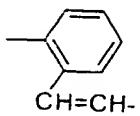
$n$  は 0 ~ 6 の整数を示す)

で表わされるベンゾキノン誘導体もしくはそのヒドロキノン体またはその薬理学的に許容し得る塩を有効成分とする NF- $\kappa$ B 阻害剤。

2.  $\text{R}_1$  および  $\text{R}_2$  が水素原子、メチル基またはメトキシ基である請求項 1 に記載の NF- $\kappa$ B 阻害剤。

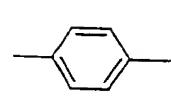
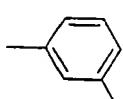
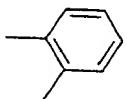
3.  $R_3$  が水素原子またはメチル基である請求項 1 または 2 に記載の  $NF-\kappa B$  阻害剤。

4.  $Z$  が、



であり、 $n$  が 0 の整数である、請求項 1, 2 または 3 に記載の  $NF-\kappa B$  阻害剤。

5.  $Z$  が、



であり、 $n$  が 1, 2 または 3 の整数である、請求項 1, 2 または 3 に記載の  $NF-\kappa B$  阻害剤。

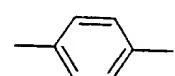
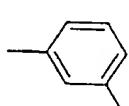
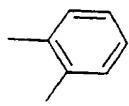
6.  $R_4$  が基 -  $COOR_5$  (式中、 $R_5$  は水素原子、置換されていてもよい炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、置換されていてもよいフェニル基または置換されていてもよい炭素数 7 ~ 11 のアラルキル基を示す) である請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の  $NF-\kappa B$  阻害剤。

7.  $R_4$  が基 -  $CONR_6R_7$  (式中、 $R_6$  および  $R_7$  は各々独立に水素原子、置換されていてもよい炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、置換されていてもよい炭素数 9 ~ 11 の二環の不飽和または部分飽和の炭化水素環基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよい炭素数 7 ~ 11 のアラルキル基、またはヘテロアリール - 炭素数 1 ~ 3 のアルキル基を示すか、あるいは  $R_6$  および  $R_7$  はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって、更に窒素原子、酸素原子、硫黄原子を含んでいても

よい異項環基を示す) である請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の NF - κ B 阻害剤。

8.  $R_4$  が基 -  $\text{C O N R}_5$ ,  $R_7$  (式中、 $R_5$  および  $R_7$  はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって、置換されていてもよい、炭素原子および窒素原子以外に窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含んでいてもよい 5 ~ 10 員含窒素複素環基を示し、これらはその環上の炭素原子がケトン化、または硫黄原子がオキシド化されていてもよい) である請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の NF - κ B 阻害剤。

9.  $R_1$  および  $R_2$  がメチル基またはメトキシ基であり;  $R_3$  がメチル基であり;  $R_4$  がエステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基であり;  $Z$  が、



であり;  $n$  が 1, 2 または 3 の整数である請求項 1, 6, 7 または 8 に記載の NF - κ B 阻害剤。

10. IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-6, IL-8, iNOS、顆粒球コロニー刺激因子、インターフェロン- $\beta$ 、ICAM-1, VCAM-1, ELAM-1、主要組織適合抗原系クラス I、主要組織適合抗原系クラス II、 $\beta$ 2-マイクログロブリン、免疫グロブリン軽鎖、血清アミロイド A、アンジオテンシンノーゲン、補体 B、補体 C4、c-myc, HIV, HTLV-1, SV40, CMV およびアデノウイルスからなる群より選ばれた 1 または 2 以上の物質の遺伝子の発現抑制剤である請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の NF - κ B 阻害剤。

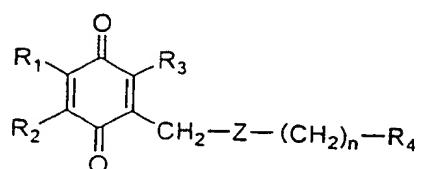
11. 炎症性疾患の予防または治療薬である請求項 1 ~ 9 のいず

れか 1 項に記載の NF- $\kappa$ B 阻害剤。

12. 自己免疫性疾患の予防または治療薬である請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の NF- $\kappa$ B 阻害剤。

13. ウィルス性疾患の予防または治療薬である請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の NF- $\kappa$ B 阻害剤。

14. 次の一般式 (I) :



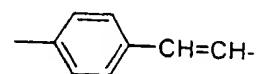
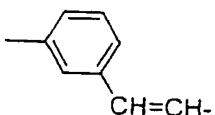
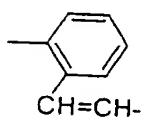
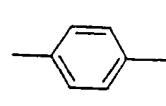
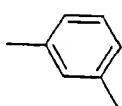
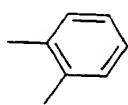
(I)

(式中、

$\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$  および  $\text{R}_3$  は各々独立に、水素原子、炭素数 1 ~ 5 のアルキル基または炭素数 1 ~ 5 のアルコキシ基であり；

$\text{R}_4$  は水素原子、ヒドロキシメチル基、アルキル基、またはエステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基であり；

$\text{Z}$  は、



であり；

$n$  は 0 ~ 6 の整数を示す)

で表わされるベンゾキノン誘導体もしくはそのヒドロキノン体またはその薬理学的に許容し得る塩を有効成分とする NF- $\kappa$ B の活性

化に起因する疾患の予防または治療薬。

15. 下記のいずれか1つの新規化合物：

N - [3 - [4 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] プロピオニル] モルフォリン、

N - [3 - [4 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] プロピオニル] チオモルフォリン S - オキシド、

N - [3 - [4 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] プロピオニル] チオモルフォリン S - ジオキシド、

N - [3 - [4 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] プロピオニル] ピペリジン、

N - [3 - [4 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] プロピオニル] ジメチルアミン、

N - [3 - [4 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] プロピオニル] イソプロピルアミン、

N - [3 - [4 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] プロピオニル] エタノールアミン、

N - [3 - [4 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] プロピオニル] ベンジルアミン、

N - [3 - [4 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 -

ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]フェニルアミン、

N-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]アクリロイル]モルフォリン、

N-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]アクリロイル]チオモルフォリン、

N-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]アクリロイル]ピペリジン、

N-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]アクリロイル]ジメチルアミン、

N-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]アクリロイル]イソプロピルアミン、

N-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]アクリロイル]エタノールアミン、

N-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]アクリロイル]ベンジルアミン、

N-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]アクリロイル]フェニルアミン、

N-[3-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-

ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]ピペリジン、

N-[3-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]チオモルフォリン、

N-[3-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]モルフォリン、

N-[3-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]イソプロピルアミン、

3-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]アクリル酸、

N-[3-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]アクリロイル]ピペリジン、

N-[3-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]アクリロイル]モルフォリン、

N-[3-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]アクリロイル]イソプロピルアミン、

N-[3-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]アクリロイル]チオモルフォリン、

N-[3-[4-(3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]イソプロピルア

ミン、

N-[3-[4-(3, 5, 6-トリメチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]ピペリジン、

N-[3-[4-(3, 5, 6-トリメチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]モルフォリン、

N-[3-[3-(3, 5, 6-トリメチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]イソプロピルアミン、

N-[3-[3-(3, 5, 6-トリメチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]ピペリジン、

3-[2-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]アクリル酸、

N-[3-[2-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]アクリロイル]チオモルフォリン、

3-[2-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオン酸、

N-[3-[2-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]ピペリジン、

N-[3-[2-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]モルフォリン、

N-[3-[2-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]チオモルフォリン、

N-[3-[2-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-

ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]イソプロピルアミン、

N-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]-2-(メトキシメチル)ピロリジン、

N-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]イソニペコタミド、

N-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]-4-メチルピペリジン、

N-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]-2-メチルピペリジン、

N-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]-3-メチルピペリジン、

N-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]-4-メトキシアニリン、

N-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]-2-ヒドロキシアニリン、

N-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]-3,4-ジメトキシアニリン、

N-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-

ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]-D,  
L-アラニノール、

N-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-  
ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]-D,  
L-ピペコリン酸エチルエステル、

N-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-  
ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]-L-  
プロリンアミド、

4-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-  
ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]アミノ  
フェニルアセトニトリル、

N-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-  
ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]-4-  
ペンチルアニリン、

N-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-  
ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]-(-)  
-(-)-1-フェニルエチルアミン、

N-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-  
ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]-(+)  
-(-)-1-フェニルエチルアミン、

N-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-  
ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]-1,  
3-ジメチルブチルアミン、

N-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-  
ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]シクロ  
ヘプチルアミン、

N-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-

ベンゾキノン-2-イルメチル) フェニル] プロピオニル] -3, 5-ジメチルピペラジン、

1-[3-[4-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル) フェニル] プロピオニル] -4-エトキシカルボニルピペラジン、

1-[3-[4-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル) フェニル] プロピオニル] -4-フェニルピペラジン、

1-[3-[4-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル) フェニル] プロピオニル] -4-ヒドロキシ-4-フェニルピペラジン、

1-[3-[4-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル) フェニル] プロピオニル] -4-(4-クロロフェニル) -4-ヒドロキシピペラジン、

1-[3-[4-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル) フェニル] プロピオニル] -4-(2-メトキシフェニル) ピペラジン、

N-[3-[4-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル) フェニル] プロピオニル] -6, 7-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、

4-アセチル-4-フェニル-1-[3-[4-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル) フェニル] プロピオニル] ピペラジン、

N-[3-[4-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-ベンゾキノン-2-イルメチル) フェニル] プロピオニル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、

N-[3-[4-(5, 6-ジメトキシ-3-メチル-1, 4-

ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]イソアミルアミン、

N-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]シクロヘキシルアミン、

N-[3-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]プロピオニル]-4-ヒドロキシアニリン、

4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)安息香酸、

N-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)ベンゾイル]モルフォリン、

N-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)ベンゾイル]イソプロピルアミン、

N-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)ベンゾイル]ピペリジン、

N-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)ベンゾイル]チオモルフォリン、

3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)安息香酸、

N-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)ベンゾイル]イソプロピルアミン、

N-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)ピペリジン、

N-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)モルフォリン、

N-[3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾ

キノン-2-イルメチル)チオモルフォリン、

4-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]-n-酪酸、

N-[4-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]ブタノイル]モルフォリン、

N-[4-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]ブタノイル]チオモルフォリン、

N-[4-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]ブタノイル]ピペリジン、

N-[4-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル]ブタノイル]イソプロピルアミン、

4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニル酢酸、

N-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニルアセチル]モルフォリン、

N-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニルアセチル]ピペリジン、

N-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニルアセチル]チオモルフォリン、

N-[4-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン-2-イルメチル)フェニルアセチル]イソプロピルアミン、

3-(5,6-ジメトキシ-3-メチル-1,4-ベンゾキノン

- 2 - イルメチル) フェニル酢酸、

N - [ 3 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニルアセチル] ピペリジン、

N - [ 3 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニルアセチル] チオモルフォリン、

N - [ 3 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニルアセチル] モルフォリン、

N - [ 3 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニルアセチル] モルフォリン、

4 - [ 3 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] - n - 酪酸、

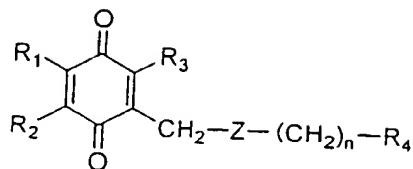
N - [ 4 - [ 3 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] ブタノイル] ピペリジン、

N - [ 4 - [ 3 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] ブタノイル] チオモルフォリン、

N - [ 4 - [ 3 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] ブタノイル] モルフォリン、又は

N - [ 4 - [ 3 - (5, 6 - ジメトキシ - 3 - メチル - 1, 4 - ベンゾキノン - 2 - イルメチル) フェニル] ブタノイル] イソプロピルアミン。

16. 次の一般式 (I) :



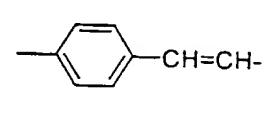
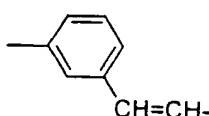
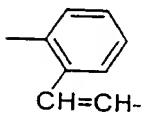
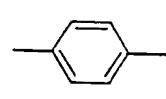
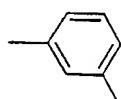
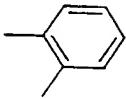
(I)

(式中、

$\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$  および  $\text{R}_3$  は各々独立に、水素原子、炭素数 1 ~ 5 のアルキル基または炭素数 1 ~ 5 のアルコキシ基であり；

$\text{R}_4$  は水素原子、ヒドロキシメチル基、アルキル基、またはエステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基であり；

Z は、



であり；

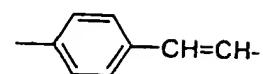
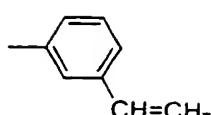
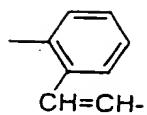
$n$  は 0 ~ 6 の整数を示す)

で表わされるベンゾキノン誘導体もしくはそのヒドロキノン体またはその薬理学的に許容し得る塩を有効成分とする TNF- $\alpha$  產生抑制剤。

17.  $\text{R}_1$  および  $\text{R}_2$  が水素原子、メチル基またはメトキシ基である請求項 16 に記載の TNF- $\alpha$  產生抑制剤。

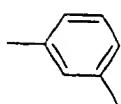
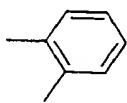
18.  $\text{R}_3$  が水素原子またはメチル基である請求項 16 または 17 に記載の TNF- $\alpha$  產生抑制剤。

19. Z が、



であり、nが0の整数である、請求項16、17または18に記載のTNF- $\alpha$ 産生抑制剤。

20. Zが、



であり、nが1、2または3の整数である、請求項16、17または18に記載のTNF- $\alpha$ 産生抑制剤。

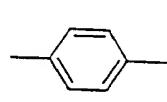
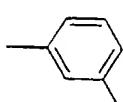
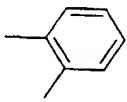
21. R<sub>4</sub>が基-COO R<sub>5</sub>（式中、R<sub>5</sub>は水素原子、置換されていてもよい炭素数1～8のアルキル基、置換されていてもよいフェニル基または置換されていてもよい炭素数7～11のアラルキル基を示す）である請求項16～20のいずれか1項に記載のTNF- $\alpha$ 産生抑制剤。

22. R<sub>4</sub>が基-CO NR<sub>6</sub> R<sub>7</sub>（式中、R<sub>6</sub>およびR<sub>7</sub>は各々独立に水素原子、置換されていてもよい炭素数1～8のアルキル基、置換されていてもよい炭素数9～11の二環の不飽和または部分飽和の炭化水素環基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよい炭素数7～11のアラルキル基、またはヘテロアリール-炭素数1～3のアルキル基を示すか、あるいはR<sub>6</sub>およびR<sub>7</sub>はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって、更に窒素原子、酸素原子、硫黄原子を含んでいてもよい異項環基を示す）である請求項16～20のいずれか1項に記載のTNF- $\alpha$ 産生抑制剤。

23. R<sub>4</sub>が基-CO NR<sub>6</sub> R<sub>7</sub>（式中、R<sub>6</sub>およびR<sub>7</sub>はそれ

らが結合している窒素原子と一緒にになって、置換されていてもよい、炭素原子および窒素原子以外に窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる1～3個のヘテロ原子を含んでいてもよい5～10員含窒素複素環基を示し、これらはその環上の炭素原子がケトン化、または硫黄原子がオキシド化されていてもよい)である請求項16～20のいずれか1項に記載のTNF- $\alpha$ 産生抑制剤。

24. R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>がメチル基またはメトキシ基であり；R<sub>3</sub>がメチル基であり；R<sub>4</sub>がエステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基であり；Zが、



であり；nが1、2または3の整数である、請求項16、21、22または23に記載のTNF- $\alpha$ 産生抑制剤。

25. IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-6, IL-8, iNOS、顆粒球コロニー刺激因子、インターフェロン- $\beta$ 、ICAM-1、VCAM-1、ELAM-1、プラスミノーゲンアクティベーター阻害因子I、主要組織適合抗原系クラスI、主要組織適合抗原系クラスII、 $\beta$ 2-マイクログロブリン、免疫グロブリン軽鎖、血清アミロイドA、アンジオテンシノーゲン、補体B、補体C4、c-myc, HIV, HTLV-1, SV40, CMVおよびアデノウイルスからなる群より選ばれた1または2以上の物質の遺伝子の発現抑制剤である請求項16～24のいずれか1項に記載のTNF- $\alpha$ 産生抑制剤。

26. 炎症性疾患の予防または治療薬である請求項16～24のいずれか1項に記載のTNF- $\alpha$ 産生抑制剤。

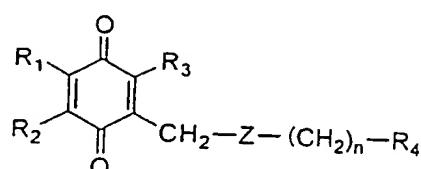
27. 自己免疫性疾患の予防または治療薬である請求項16～2

4 のいずれか 1 項に記載の TNF- $\alpha$  產生抑制剤。

28. ウイルス性疾患の予防または治療薬である請求項 16 ~ 2

4 のいずれか 1 項に記載の TNF- $\alpha$  產生抑制剤。

29. 次の一般式 (I) :

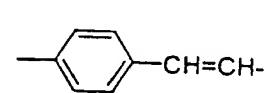
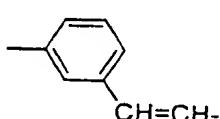
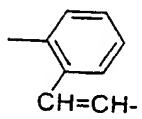
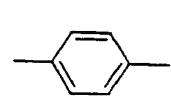
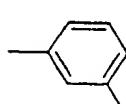
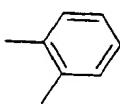


(I)

(式中、

$\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$  および  $\text{R}_3$  は各々独立に、水素原子、炭素数 1 ~ 5 のアルキル基または炭素数 1 ~ 5 のアルコキシ基であり；

$\text{R}_4$  は水素原子、ヒドロキシメチル基、アルキル基、またはエステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基であり；  
 $\text{Z}$  は、

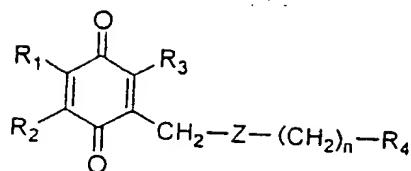


であり；

$n$  は 0 ~ 6 の整数を示す)

で表わされるベンゾキノン誘導体もしくはそのヒドロキノン体またはその薬理学的に許容し得る塩を有効成分とする TNF- $\alpha$  產生過剰に起因する疾患の予防または治療薬。

30. 次の一般式 (I) :



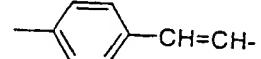
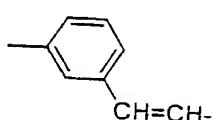
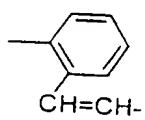
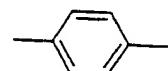
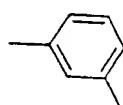
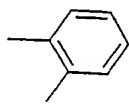
(I)

(式中、

$\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$  および  $\text{R}_3$  は各々独立に、水素原子、炭素数 1 ~ 5 のアルキル基または炭素数 1 ~ 5 のアルコキシ基であり；

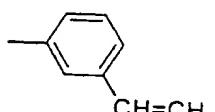
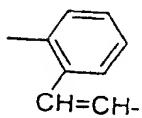
$\text{R}_4$  は水素原子、ヒドロキシメチル基、アルキル基、またはエステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基であり；

Z は、



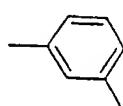
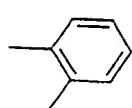
であり；

$n$  は 0 ~ 6 の整数を示し、但し、Z が



のとき、 $n$  は 0、お

および Z が



のとき、

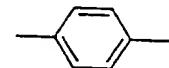
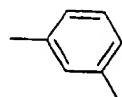
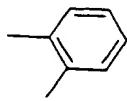
$n$  は 0 または 2 を除く)

で表わされるベンゾキノン誘導体もしくはそのヒドロキノン体またはその薬理学的に許容し得る塩。

31.  $R_1$  および  $R_2$  が水素原子、メチル基またはメトキシ基である請求項30に記載のベンゾキノン誘導体もしくはそのヒドロキノン体またはその薬理学的に許容し得る塩。

32.  $R_3$  が水素原子またはメチル基である請求項30または31に記載のベンゾキノン誘導体もしくはそのヒドロキノン体またはその薬理学的に許容し得る塩。

33.  $Z$  が、



であり、 $n$  が 1 または 3 の整数である、請求項30, 31または32に記載のベンゾキノン誘導体もしくはそのヒドロキノン体またはその薬理学的に許容し得る塩。

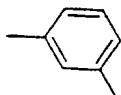
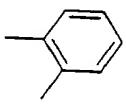
34.  $R_4$  が基 -  $\text{COOR}_5$  (式中、 $R_5$  は水素原子、置換されていてもよい炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、置換されていてもよいフェニル基または置換されていてもよい炭素数 7 ~ 11 のアラルキル基を示す) である請求項30~33のいずれか 1 項に記載のベンゾキノン誘導体もしくはそのヒドロキノン体またはその薬理学的に許容し得る塩。

35.  $R_4$  が基 -  $\text{CONR}_6\text{R}_7$  (式中、 $R_6$  および  $R_7$  は各々独立に水素原子、置換されていてもよい炭素数 1 ~ 8 のアルキル基、置換されていてもよい炭素数 9 ~ 11 の二環の不飽和または部分飽和の炭化水素環基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよい炭素数 7 ~ 11 のアラルキル基またはヘテロアリール - 炭素数 1 ~ 3 のアルキル基を示すか、あるいは  $R_6$  および  $R_7$  はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって、更に窒素原子、酸素原子、硫黄原子を含んでいてもよ

い異項環基を示す) である請求項30～33のいずれか1項に記載のベンゾキノン誘導体もしくはそのヒドロキノン体またはその薬理学的に許容し得る塩。

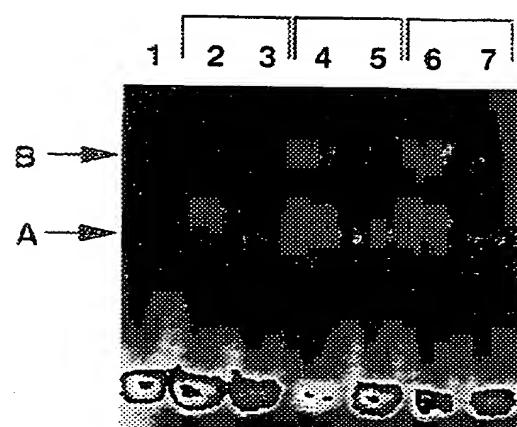
36.  $R_4$  が基- $\text{CONR}_6$ ,  $R_7$  (式中、 $R_6$  および $R_7$  はそれらが結合している窒素原子と一緒にになって、置換されていてもよい、炭素原子および窒素原子以外に窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる1～3個のヘテロ原子を含んでいてもよい5～10員含窒素複素環基を示し、これらはその環上の炭素原子がケトン化、または硫黄原子がオキシド化されていてもよい) である請求項30～33のいずれか1項に記載のベンゾキノン誘導体もしくはそのヒドロキノン体またはその薬理学的に許容し得る塩。

37.  $R_1$  および $R_2$  がメチル基またはメトキシ基であり； $R_3$  がメチル基であり； $R_4$  がエステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基であり； $Z$  が、



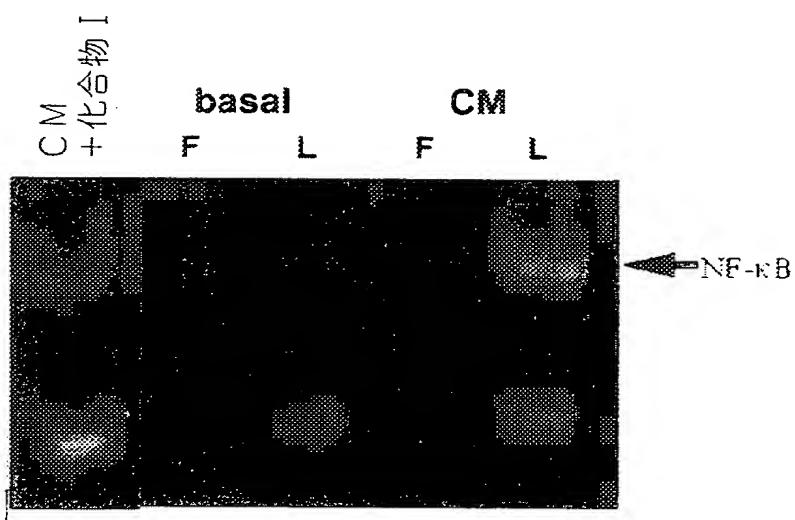
であり； $n$  が1または3の整数である請求項30, 34, 35または36に記載のベンゾキノン誘導体もしくはそのヒドロキノン体またはその薬理学的に許容し得る塩。

Fig. 1



**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

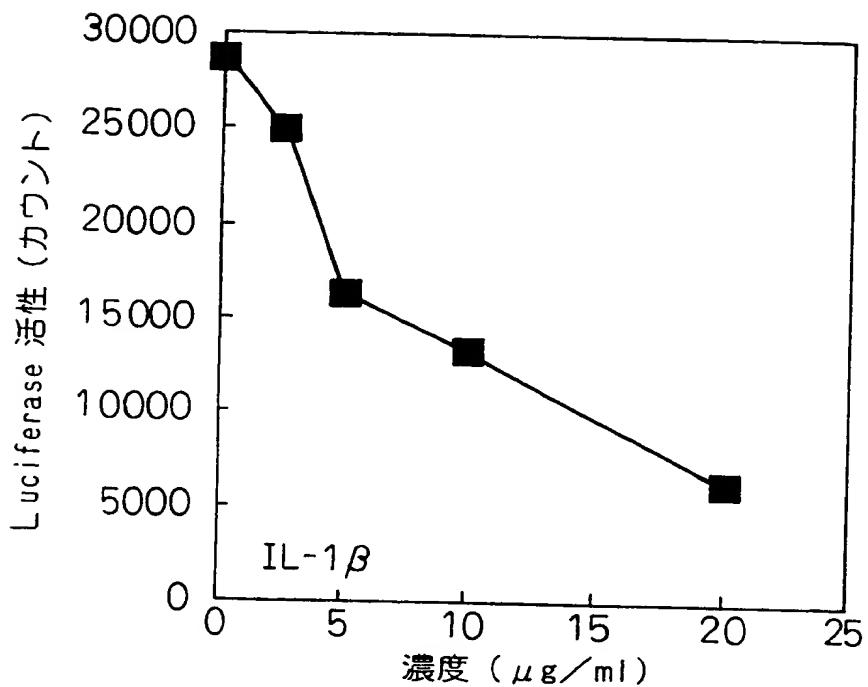
Fig. 2



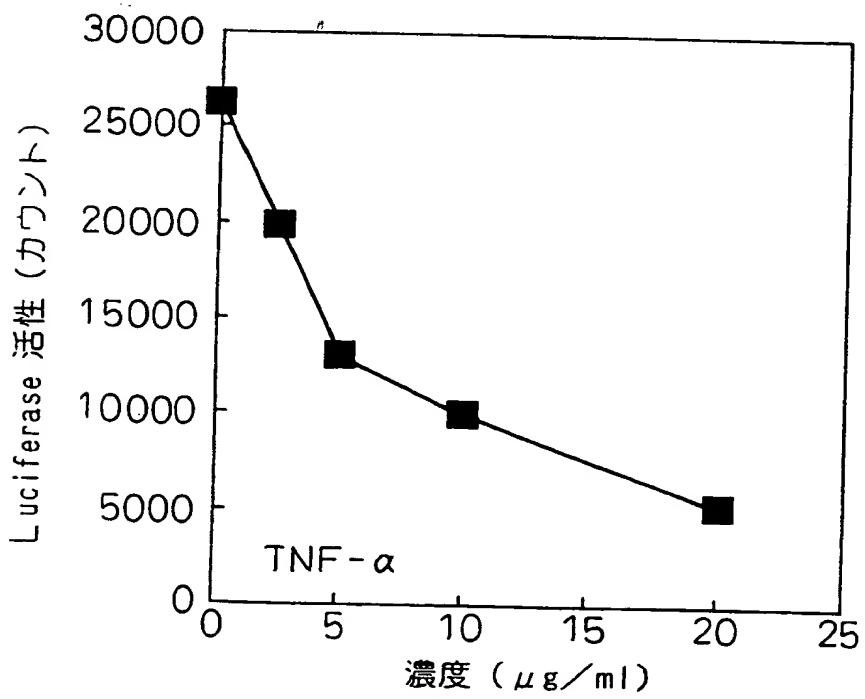
**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

Fig. 3

A



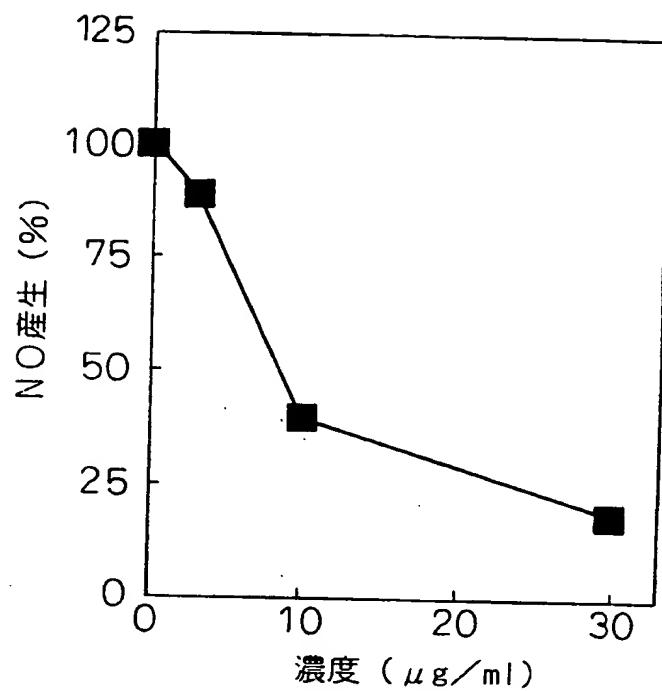
B



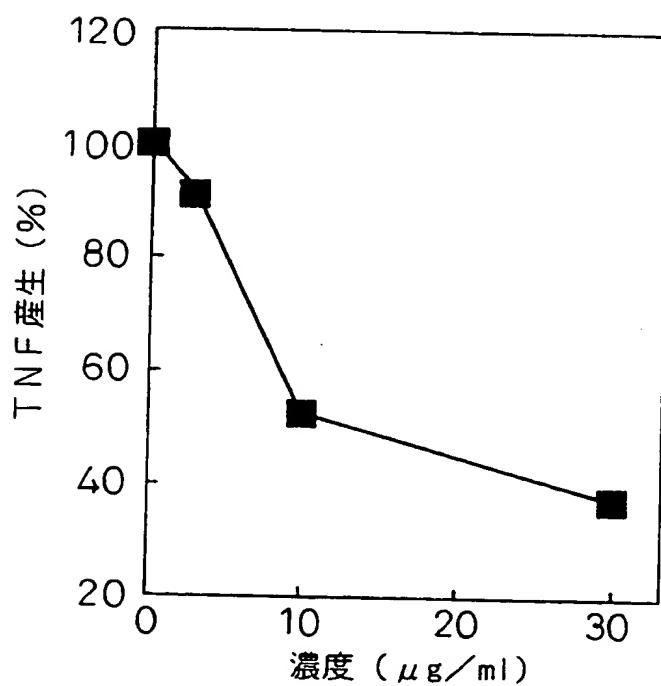
**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

Fig. 4

A

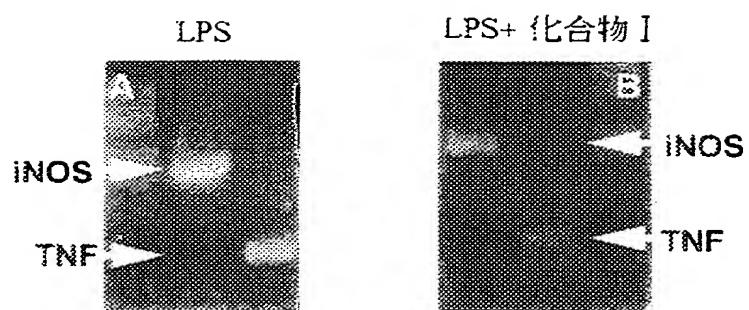


B



**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

Fig. 5



**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

Fig. 6

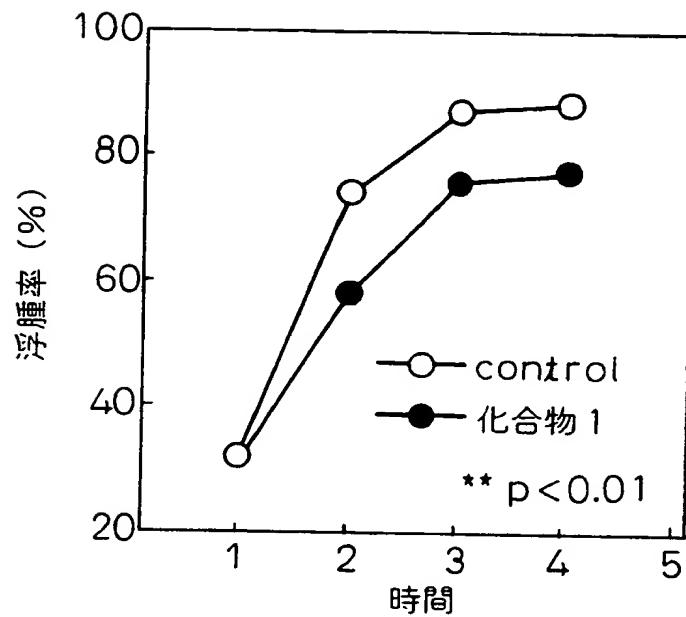
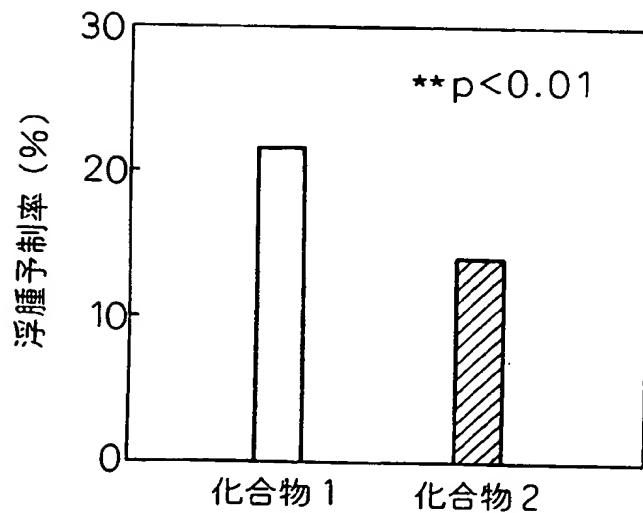


Fig. 7



**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/01422

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>6</sup> A61K31/12, 31/165, 31/19, 31/245, 31/335, 31/36, 31/40, 31/44, 31/445, 31/495, 31/535, 31/54, 31/55, C07C66/00, 235/78,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>6</sup> A61K31/12, 31/165, 31/19, 31/245, 31/335, 31/36, 31/40, 31/44, 31/445, 31/495, 31/535, 31/54, 31/55, C07C66/00, 235/78,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), MEDLINE (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO, 98/12313, A (Suntory Limited), 26 March, 1998 (26. 03. 98), especially, Claims & EP, 864648, A1	14, 15, 29, 30-37
Y/ A	SUZUKI, Kenji, et al., "2-Arylmethyl-1,4-benzoquinones. II. Novel inhibitors of platelet aggregation: synthesis and pharmacological evaluation." Chem. Pharm. Bull., 1997, Vol. 45, No. 4, pages 668 to 674	15, 30-37/ 1-14, 16-29
Y/ A	SUZUKI, Kenji, et al., "2-Arylmethyl-1,4-benzoquinones. I. Novel inhibitors of platelet aggregation: synthesis and pharmacological evaluation." Chem. Pharm. Bull., 1996, Vol. 44 No. 1, pages 139 to 144	15, 30-37/ 1-14, 16-29
Y/ A	JP, 4-226937, A (Suntory Ltd.), 17 August, 1992 (17. 08. 92), Full text (Family: none)	15, 30-37/ 1-14, 16-29

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
3 June, 1999 (03. 06. 99)Date of mailing of the international search report  
15 June, 1999 (15. 06. 99)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/JP99/01422

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y/ A	JP, 62-286949, A (Suntory Ltd.), 12 December, 1981 (12. 12. 87), Full text (Family: none)	15, 30-37/ 1-14, 16-29

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/01422

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.:

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2.  Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3.  Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Inventions as set forth in claims 1 to 14 pertain to NF- $\kappa$ B inhibitors or preventives/remedies for diseases caused by the activation of NF- $\kappa$ B which contain as the active ingredient benzoquinone derivatives represented by the general formula (I) given in claim 1, hydroquinone compounds thereof or pharmacologically acceptable salts of the same.

Invention as set forth in claim 15 pertains to compounds per se specified by the compound name given in this claim.

Inventions as set forth in claims 16 to 29 pertain to TNF- $\alpha$  production inhibitors or preventives/remedies for diseases caused by the excessive production of TNF- $\alpha$  which contain as the active ingredient benzoquinone

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest  The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/01422

Continuation of Box No. II of continuation of first sheet (1)

derivatives represented by the general formula (I) given in claim 1, hydro-quinone compounds thereof or pharmacologically acceptable salts of the same.

Inventions as set forth in claims 30 to 37 pertain to the benzoquinone derivatives represented by the general formula (I) given in claim 30, hydro-quinone compounds thereof or pharmacologically acceptable salts of the same per se, but excluding some of these compounds.

With respect to the reason for the exclusion of some specific compounds in claims 30 to 37, it is considered, based on the description in the specification, the applicant asserts that the thus excluded compounds are publicly known ones while other compounds are novel ones. Also, the compounds claimed in claim 15 are regarded as novel ones. It is therefore considered that the descriptions in claims 1 to 14 or claims 16 to 29 involve two inventive concepts, i.e., "use inventions of novel compounds" and "novel use inventions of publicly known compounds". Such being the case, the inventions of claims 1 to 14 or claims 16 to 29 and the inventions of claims 15, 30 and 37 are not considered as relating to a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/01422

A. (Continuation) CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D207/04, 211/16, 211/22, 211/32, 211/42, 211/46, 211/52, 211/58, 211/60, 211/62, 211/70, 211/74, 213/40, 213/75, 215/08, 217/06, 223/10, 265/30, 295/18, 317/66, 319/18

B. (Continuation) FIELDS SEARCHED

C07D207/04, 211/16, 211/22, 211/32, 211/42, 211/46, 211/52, 211/58, 211/60, 211/62, 211/70, 211/74, 213/40, 213/75, 215/08, 217/06, 223/10, 265/30, 295/18, 317/66, 319/18

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

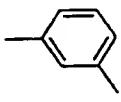
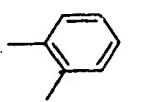
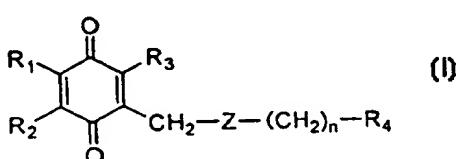
PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

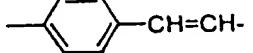
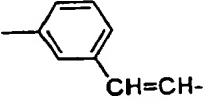
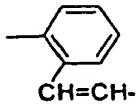
(51) 国際特許分類6 A61K 31/12, 31/165, 31/19, 31/245, 31/335, 31/36, 31/40, 31/44, 31/445, 31/495, 31/535, 31/54, 31/55, C07C 66/00, 235/78, C07D 207/04, 211/16, 211/22, 211/32, 211/42, 211/46, 211/52, 211/58, 211/60, 211/62, 211/70, 211/74, 213/40, 213/75, 215/08, 217/06, 223/10, 265/30, 295/18, 317/66, 319/18		A1	(11) 国際公開番号 WO99/48491 (43) 国際公開日 1999年9月30日 (30.09.99)
(21) 国際出願番号 PCT/JP99/01422		(81) 指定国 AU, CA, CN, HU, JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)	
(22) 国際出願日 1999年3月19日 (19.03.99)		(添付公開書類 国際調査報告書)	
(30) 優先権データ 特願平10/92431 1998年3月20日 (20.03.98) JP			
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) サントリー株式会社(SUNTORY LIMITED)[JP/JP] 〒530-8203 大阪府大阪市北区堂島浜2丁目1番40号 Osaka, (JP)			
(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 布川陽一(NUNOKAWA, Yoichi)[JP/JP] 〒560-0045 大阪府豊中市刀根山3-6-1-403 Osaka, (JP)			
鈴木賢治(SUZUKI, Kenji)[JP/JP] 〒538-0042 大阪府大阪市鶴見区今津中2-5-2-305 Osaka, (JP)			
齊藤雅之(SAITOH, Masayuki)[JP/JP] 〒567-0827 大阪府茨木市稻葉町18-7-301 Osaka, (JP)			
(74) 代理人 石田 敬, 外 (ISHIDA, Takashi et al.) 〒105-8423 東京都港区虎ノ門三丁目5番1号 虎ノ門37森ビル 青和特許法律事務所 Tokyo, (JP)			

(54) Title: NF-κB INHIBITORS CONTAINING AS THE ACTIVE INGREDIENT PHENYLMETHYL BENZOQUINONE

(54) 発明の名称 フェニルメチルベンゾキノンを有効成分とするNF-κB阻害剤



(1)



(57) Abstract

NF-κB inhibitors containing as the active ingredient benzoquinone derivatives represented by general formula (I), hydroquinone compounds thereof or salts of the same, wherein R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> and R<sub>3</sub> independently represent each H, C<sub>1-5</sub> alkyl or C<sub>1-5</sub> alkoxy; R<sub>4</sub> represents H, hydroxy-methyl, alkyl or optionally esterified or amidated carboxy; Z is represented by formula (A); and n is from 0 to 6.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. Cl<sup>o</sup> A61K31/12, 31/165, 31/19, 31/245, 31/335, 31/36, 31/40, 31/44, 31/445, 31/495, 31/535, 31/54, 31/55, C07C66/00, 235/78, C07D207/04, 211/16, 211/22, 211/32, 211/42, 211/46, 211/52, 211/58, 211/60, 211/62, 211/70, 211/74, 213/40, 213/75, 215/08, 217/06, 223/10, 265/30, 295/18, 317/66, 319/18

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. Cl<sup>o</sup> A61K31/12, 31/165, 31/19, 31/245, 31/335, 31/36, 31/40, 31/44, 31/445, 31/495, 31/535, 31/54, 31/55, C07C66/00, 235/78, C07D207/04, 211/16, 211/22, 211/32, 211/42, 211/46, 211/52, 211/58, 211/60, 211/62, 211/70, 211/74, 213/40, 213/75, 215/08, 217/06, 223/10, 265/30, 295/18, 317/66, 319/18

## 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

## 国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS(STN), MEDLINE(STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX	W0, 98/12313, A(Suntory Limited) 26. 3月. 1998(26. 03. 98) especially, Claims & EP, 864648, A1	14, 15, 29, 30-37
Y/ A	SUZUKI, Kenji, et al, '2-Arylmethyl-1, 4-benzoquinones. II. Novel inhibitors of platelet aggregation: synthesis and pharmacological evaluation.' Chem. Pharm. Bull., 1997, Vol. 45, No. 4, pages 668 to 674	15, 30-37/ 1-14, 16-29
Y/ A	SUZUKI, Kenji, et al, '2-Arylmethyl-1, 4-benzoquinones. I. Novel inhibitors of platelet aggregation: synthesis and pharmacological evaluation.' Chem. Pharm. Bull., 1996, Vol. 44	15, 30-37/ 1-14, 16-29

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

## 国際調査を完了した日

03. 06. 99

## 国際調査報告の発送日

15.06.99

## 国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

## 特許庁審査官(権限のある職員)

森井 隆信



4C 9455

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP99/01422

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y/ A	No. 1, pages 139 to 144  JP, 4-226937, A(サントリー株式会社) 17. 8月. 1992 (17. 08. 92) 公報全文, (ファミリーなし)	15, 30-37/ 1-14, 16-29
Y/ A	JP, 62-286949, A(サントリー株式会社) 12. 12月. 1981 (12. 12. 87) 公報全文, (ファミリーなし)	15, 30-37/ 1-14, 16-29

## 第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲1乃至14記載の発明は、その請求の範囲1における一般式（I）で示されるベンゾキノン誘導体もしくはそのヒドロキノン体またはその薬理学的に許容しうる塩を有効成分とするNF- $\kappa$ B阻害剤あるいはNF- $\kappa$ Bの活性化に起因する疾患の予防または治療薬に係るものである。

請求の範囲15の発明は、当該請求の範囲において記載される化合物名によって特定される化合物自体に係るものである。

請求の範囲16乃至29記載の発明は、その請求の範囲1における一般式（I）で示されるベンゾキノン誘導体もしくはそのヒドロキノン体またはその薬理学的に許容しうる塩を有効成分とするTNF- $\alpha$ 産生抑制剤あるいはTNF- $\alpha$ 産生過剰に起因する疾患の予防また

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

## (第II欄 発明の单一性が欠如しているときの意見の続き)

は治療薬に係るものである。

請求の範囲30乃至37記載の発明は、その請求の範囲30における一般式(I)で示される、ベンゾキノン誘導体もしくはそのヒドロキノン体またはその薬理学的に許容しうる塩自体に係るものであるが、このうちよりいくつかの化合物を除くとされている。

請求の範囲30乃至37において、特定化合物を除くとされた理由について、明細書の記載を参照するに、除くとされた特定化合物は公知化合物であり、他のものは新規化合物であると出願人が主張されるものと認められ、また、請求の範囲15に記載された化合物も新規化合物とされていることからみると、請求の範囲1乃至14又は16乃至29の記載によれば、そこには、「新規化合物の用途発明」と「公知化合物の新規用途発明」という2つの発明概念が混在しているものと認められ、その結果、請求の範囲1乃至14又は16乃至29記載の発明と、請求の範囲15及び請求の範囲30乃至37記載の発明は、単一の一般的な発明概念を形成するように連関している一群の発明には当たらないこととなる。

## 特許協力条約

E P

J S A

P C T

## 国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)  
(PCT18条、PCT規則43、44)

出願人又は代理人 の書類記号 G 8 3 0 - P C T	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220) 及び下記5を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP99/01422	国際出願日 (日.月.年) 19.03.99	優先日 (日.月.年) 20.03.98
出願人(氏名又は名称) サントリー株式会社		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。  
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 5 ページである。

この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

## 1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。  
 この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。  
 この国際出願に含まれる書面による配列表

この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2.  請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。

3.  発明の単一性が欠如している(第II欄参照)。

4. 発明の名称は  出願人が提出したものを承認する。

次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は  出願人が提出したものを承認する。

第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1ヶ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、  
第 \_\_\_\_\_ 図とする。  出願人が示したとおりである.  なし

出願人は図を示さなかった。

本図は発明の特徴を一層よく表している。

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT第17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲1乃至1.4記載の発明は、その請求の範囲1における一般式（I）で示されるベンゾキノン誘導体もしくはそのヒドロキノン体またはその薬理学的に許容しうる塩を有効成分とするNF- $\kappa$ B阻害剤あるいはNF- $\kappa$ Bの活性化に起因する疾患の予防または治療薬に係るものである。

請求の範囲1.5の発明は、当該請求の範囲において記載される化合物名によって特定される化合物自体に係るものである。

請求の範囲1.6乃至2.9記載の発明は、その請求の範囲1における一般式（I）で示されるベンゾキノン誘導体もしくはそのヒドロキノン体またはその薬理学的に許容しうる塩を有効成分とするTNF- $\alpha$ 産生抑制剤あるいはTNF- $\alpha$ 産生過剰に起因する疾患の予防または効成分とする。

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかつた。
3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかつたので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかつたので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあつた。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかつた。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>6</sup> A61K31/12, 31/165, 31/19, 31/245, 31/335, 31/36, 31/40, 31/44, 31/445, 31/495, 31/535, 31/54, 31/55, C07C66/00, 235/78, C07D207/04, 211/16, 211/22, 211/32, 211/42, 211/46, 211/52, 211/58, 211/60, 211/62, 211/70, 211/74, 213/40, 213/75, 215/08, 217/06, 223/10, 265/30, 295/18, 317/66, 319/18

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>6</sup> A61K31/12, 31/165, 31/19, 31/245, 31/335, 31/36, 31/40, 31/44, 31/445, 31/495, 31/535, 31/54, 31/55, C07C66/00, 235/78, C07D207/04, 211/16, 211/22, 211/32, 211/42, 211/46, 211/52, 211/58, 211/60, 211/62, 211/70, 211/74, 213/40, 213/75, 215/08, 217/06, 223/10, 265/30, 295/18, 317/66, 319/18

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

## 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS(STN), MEDLINE(STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX	WO, 98/12313, A (Suntory Limited) 26. 3月. 1998 (26. 03. 98) especially, Claims & EP, 864648, A1	14, 15, 29, 30-37
Y/ A	SUZUKI, Kenji, et al, '2-Arylmethyl-1,4-benzoquinones. II. Novel inhibitors of platelet aggregation: synthesis and pharmacological evaluation.' Chem. Pharm. Bull., 1997, Vol. 45, No. 4, pages 668 to 674	15, 30-37/ 1-14, 16-29
Y/ A	SUZUKI, Kenji, et al, '2-Arylmethyl-1,4-benzoquinones. I. Novel inhibitors of platelet aggregation: synthesis and pharmacological evaluation.' Chem. Pharm. Bull., 1996, Vol. 44	15, 30-37/ 1-14, 16-29

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
 「I」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

03. 06. 99

国際調査報告の発送日

15.06.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA / JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

森井 隆信

4C 9455

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

C(続き)	関連すると認められる文献	関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
Y/ A	No. 1, pages 139 to 144  JP, 4-226937, A(サントリー株式会社) 17. 8月. 1992(17. 08. 92) 公報全文, (ファミリーなし)	15, 30-37/ 1-14, 16-29
Y/ A	JP, 62-286949, A(サントリー株式会社) 12. 12月. 1981(12. 12. 87) 公報全文, (ファミリーなし)	15, 30-37/ 1-14, 16-29

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## (第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見の続き)

は治療薬に係るものである。

請求の範囲30乃至37記載の発明は、その請求の範囲30における一般式(I)で示される、ベンゾキノン誘導体もしくはそのヒドロキノン体またはその薬理学的に許容しうる塩自体に係るものであるが、このうちよりいくつかの化合物を除くとされている。

請求の範囲30乃至37において、特定化合物を除くとされた理由について、明細書の記載を参考するに、除くとされた特定化合物は公知化合物であり、他のものは新規化合物であると出願人が主張されるものと認められ、また、請求の範囲15に記載された化合物も新規化合物とされていることからみると、請求の範囲1乃至14又は16乃至29の記載によれば、そこには、「新規化合物の用途発明」と「公知化合物の新規用途発明」という2つの発明概念が混在しているものと認められ、その結果、請求の範囲1乃至14又は16乃至29記載の発明と、請求の範囲15及び請求の範囲30乃至37記載の発明は、単一の一般的発明概念を形成するように連関している一群の発明には当たらないこととなる。

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**